STANLEY H. PINE
JAMES B. HENDRICKSON
DONALD J. CRAM
GEORGE S. HAMMOND



QUIMICA ORGANICA

CUARTA EDICION
(SEGUNDA EDICION EN ESPAÑOL)

Mc Graw Hill

OTROS LIBROS DE INTERES

Araneo. QUIMICA ANALITICA CUALITATIVA
Ewing. METODOS INSTRUMENTALES DE ANALISIS QUIMICO
Hamilton. CALCULOS DE QUIMICA ANALITICA. 2 e
Levine. FISICOQUIMICA
Levine. PROBLEMAS RESUELTOS DE FISICOQUIMICA
Longo. QUIMICA GENERAL
Meislich. QUIMICA ORGANICA (Schaum)
Metz. FISICOQUIMICA (Schaum)
Moore. QUIMICA
Perry. MANUAL DEL INGENIERO QUIMICO. 2 vol. 2 e
Revsch. QUIMICA ORGANICA
Smith Van Ness. INTRODUCCION A LA TERMODINAMICA EN INGENIERIA QUIMICA
Treybal. OPERACIONES DE TRANSFERENCIA DE MASA
White. BIOQUIMICA
Zlatkes. QUIMICA ORGANICA

9 789684 513631
ISBN: 968-451-363-1

ISBN: 968-451-363-1

QUIMICA ORGANICA

QUIMICA ORGANICA

QUIMICA ORGANICA

CUARTA EDICION
(Segunda edición en español)

STANLEY H. PINE
PROFESSOR OF CHEMISTRY
CALIFORNIA STATE UNIVERSITY, LOS ANGELES

JAMES B. HENDRICKSON
PROFESSOR OF CHEMISTRY
BRANDEIS UNIVERSITY

DONALD J. CRAM
PROFESSOR OF CHEMISTRY
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, LOS ANGELES

GEORGE S. HAMMOND
DIRECTOR FOR CHEMICAL DYNAMICS
ALLIED CHEMICAL CORPORATION, NEW JERSEY

TRADUCCION

JAVIER MENDOZA SANS
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

MIQUEL PERICAS BRONDO
PROFESOR ADJUNTO DE QUIMICA ORGANICA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
UNIVERSIDAD DE BARCELONA

McGRAW-HILL

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • GUATEMALA • LISBOA • MADRID
NUEVA YORK • PANAMÁ • SAN JUAN • SANTIAGO • SÃO PAULO
AUCKLAND • HAMBURGO • LONDRES • MONTREAL • NUEVA DELHI
PARÍS • SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS
SIDNEY • TOKIO • TORONTO

QUÍMICA ORGÁNICA
Segunda edición

**Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra,
por cualquier medio, sin autorización escrita del editor.**

**DERECHOS RESERVADOS © 1988, respecto a la primera edición en español por
McGRAW-HILL/INTERAMERICANA DE MEXICO, S.A. DE C.V.**
**Atlacomulco 499-501, Fracc. Industrial San Andrés Atoto
53500 Naucalpan de Juárez, Edo. de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial, Reg. Núm. 1890**

ISBN 968-451-363-1

Traducido de la cuarta edición en inglés de
ORGANIC CHEMISTRY

Copyright © MCMLXXX, by McGraw-Hill, Inc., U. S. A.

ISBN 0-07-050115-7

7890123456 T.B.-84 9087654312

Impreso en México Printed in Mexico

**Esta obra se terminó de
imprimir en Julio de 1992
en Litográfica Ingramex
Centeno No. 162-1
Col. Granjas Esmeralda
Delegación Iztapalapa
09810 México. D.F.**

Se tiraron 1050 ejemplares

RESUMEN DEL CONTENIDO

		Prólogo	XV
Capítulo	**1**	¿Qué es la química orgánica?	1
	2	Clasificación y nomenclatura de los compuestos orgánicos. Grupos funcionales	29
	3	El enlace en las moléculas orgánicas	71
	4	La forma de las moléculas. Estereoquímica	94
	5	Espectroscopia	139
	6	Estructura, reactividad y transformaciones orgánicas	207
	7	Adiciones nucleófilas al grupo carbonilo. Aldehídos y cetonas	253
	8	Sustituciones nucleófilas sobre el grupo carbonilo. Derivados de los ácidos carboxílicos	322
	9	Sustituciones nucleófilas sobre carbono saturado	389
	10	Reacciones de eliminación. Alquenos y alquinos	470
	11	Adiciones electrófilas a carbono insaturado	524
	12	Adiciones a compuestos conjugados	585
	13	Sustituciones sobre carbono insaturado. Compuestos aromáticos	623
	14	Síntesis orgánica	729
	15	Carbohidratos y nucleósidos	766
	16	Aminoácidos, péptidos y proteínas	821
	17	Lípidos	867
	18	Radicales libres	905
	19	Transposiciones moleculares	937
	20	Polímeros naturales y sintéticos	984
	21	Fotoquímica y electroquímica	1012
		Tabla periódica de los elementos	1052
		Indice	1054

CONTENIDO

PROLOGO XV

Capítulo 1 ¿QUE ES LA QUIMICA ORGANICA? 1

1-1 Perspectiva histórica 3
1-2 El enlace 6
1-3 Fórmulas estructurales de las moléculas orgánicas 9
1-4 Electronegatividad y dipolos 16
1-5 Reacciones características de los compuestos orgánicos 20
1-6 Oxidación y reducción 23
1-7 Resumen 26
1-8 Problemas suplementarios 27

Capítulo 2 CLASIFICACION Y NOMENCLATURA DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS. GRUPOS FUNCIONALES 29

2-1 Hidrocarburos 30
2-2 Grupos funcionales 46
2-3 Problemas suplementarios 66

Capítulo 3 EL ENLACE EN LAS MOLECULAS ORGANICAS 71

3-1 Mecánica cuántica y orbitales atómicos 72
3-2 Orbitales moleculares y enlaces 76
3-3 Orbitales híbridos 79
3-4 Angulos de enlace 83
3-5 Energías y longitudes de enlace 87
3-6 Resumen 91
3-7 Problemas suplementarios 92

Capítulo 4 LA FORMA DE LAS MOLECULAS. ESTEREOQUIMICA 94

4-1 Isomería geométrica 95
4-2 Conformaciones de los compuestos acíclicos 102
4-3 Conformaciones de los compuestos cíclicos 107
4-4 Quiralidad y actividad óptica 121
4-5 Resumen 134
4-6 Problemas suplementarios 134

Capítulo 5 ESPECTROSCOPIA 139

5-1 Espectrometría de masas 140
5-2 Espectroscopia de resonancia magnética nuclear 144
5-3 Espectroscopia infrarroja 168
5-4 Resolución espectroscópica de problemas estructurales 185
5-5 Problemas suplementarios 193

Capítulo 6 ESTRUCTURA, REACTIVIDAD Y TRANSFORMACIONES ORGANICAS 207

6-1 Acidos y bases 208
6-2 Efectos de la estructura sobre la acidez y la basicidad 218
6-3 El método de la resonancia 225
6-4 Algunas consecuencias de la resonancia 231
6-5 Velocidad y mecanismo de las reacciones orgánicas 237
6-6 Resumen 247
6-7 Problemas suplementarios 248

Capítulo 7 ADICIONES NUCLEOFILAS AL GRUPO CARBONILO. ALDEHIDOS Y CETONAS 253

7-1 Reactividad del grupo carbonilo 255
7-2 Cianuro como nucleófilo. Reacción de la cianhidrina 258

7-3 Oxígeno o azufre como nucleófilo. Acetales, cetales e hidratos 263
7-4 Hidruro como nucleófilo. Reducción 271
7-5 Carbono como nucleófilo. Compuestos organometálicos 278
7-6 El átomo de carbono en α 286
7-7 Adición-deshidratación. Reacción aldólica 291
7-8 Nitrógeno como nucleófilo 300
7-9 Adición nucleófila a análogos carbonílicos 306
7-10 Resumen 310
7-11 Problemas suplementarios 315

Capítulo 8 SUSTITUCIONES NUCLEOFILAS SOBRE EL GRUPO CARBONILO. DERIVADOS DE LOS ACIDOS CARBOXILICOS 322

8-1 Reactividad de los derivados de los ácidos carboxílicos 324
8-2 Halogenuros de acilo y anhídridos 327
8-3 Oxígeno o azufre como nucleófilo. Esteres y ácidos carboxílicos 331
8-4 Nitrógeno como nucleófilo. Amidas 344
8-5 Hidruro como nucleófilo. Reducción 349
8-6 Carbono como nucleófilo. Reactivos organometálicos 354
8-7 Acilación de aniones enolato. Reacción de Claisen 358
8-8 Fragmentación de compuestos β-dicarbonílicos 367
8-9 Sustitución nucleófila sobre derivados de los ácidos sulfúrico y fosfórico 371
8-10 Resumen 377
8-11 Problemas suplementarios 382

Capítulo 9 SUSTITUCIONES NUCLEOFILAS SOBRE CARBONO SATURADO 389

9-1 El mecanismo de reacción 390
9-2 Estereoquímica de la sustitución nucleófila 394
9-3 Variables de la sustitución nucleófila 399

9-4 Ambito de aplicabilidad de la sustitución nucleófila 413
9-5 Halogenuro como nucleófilo. Halogenoalcanos 419
9-6 Oxígeno y azufre como nucleófilos. Alcoholes, éteres y sulfuros 424
9-7 Nitrógeno y fósforo como nucleófilos. Aminas 436
9-8 Carbono como nucleófilo 443
9-9 Hidruro como nucleófilo 454
9-10 Adiciones y sustituciones nucleófilas en síntesis 456
9-11 Resumen 460
9-12 Problemas suplementarios 462

Capítulo 10 REACCIONES DE ELIMINACION. ALQUENOS Y ALQUINOS 470

10-1 Mecanismo de la reacción 472
10-2 Estereoquímica 476
10-3 Dirección de la eliminación 482
10-4 Eliminación frente a sustitución 486
10-5 Formación de alquenos 489
10-6 Formación de alquinos 502
10-7 Otros dobles y triples enlaces 504
10-8 Fragmentación en espectrometría de masas 509
10-9 Resumen 516
10-10 Problemas suplementarios 519

Capítulo 11 ADICIONES ELECTROFILAS A CARBONO INSATURADO 524

11-1 Mecanismo de la adición electrófila 525
11-2 Dirección y estereoquímica de la adición 529
11-3 Adiciones a alquenos y alquinos 532
11-4 Compuestos organometálicos de los metales de transición 562
11-5 Terpenos 568
11-6 Resumen 576
11-7 Problemas suplementarios 580

Capítulo 12 ADICIONES A COMPUESTOS CONJUGADOS 585

12-1 Dobles enlaces conjugados con grupos carbonilo 586
12-2 Dienos conjugados 592
12-3 Reacciones pericíclicas 596
12-4 Espectroscopia ultravioleta y visible 609
12-5 Resumen 616
12-6 Problemas suplementarios 618

Capítulo 13 SUSTITUCIONES SOBRE CARBONO INSATURADO. COMPUESTOS AROMATICOS 623

13-1 Aromaticidad y estructura del benceno 625
13-2 Mecanismo y orientación en la sustitución electrófila aromática 635
13-3 Correlaciones cuantitativas de los efectos de sustituyente 647
13-4 Reacciones de sustitución electrófila aromática. Heteroátomos como electrófilos 652
13-5 Reacciones de sustitución electrófila aromática. Electrófilos carbonados 665
13-6 Sustitución nucleófila aromática 678
13-7 Síntesis con compuestos aromáticos 686
13-8 Compuestos aromáticos policíclicos 695
13-9 Compuestos aromáticos heterocíclicos 703
13-10 Resumen 715
13-11 Problemas suplementarios 719

Capítulo 14 SINTESIS ORGANICA 729

14-1 Diseño de una síntesis 730
14-2 Reacciones de construcción 736
14-3 Interconversiones de grupos funcionales 745
14-4 Estereoquímica 750
14-5 Aplicaciones y ejemplos 753
14-6 Problemas suplementarios 761

Capítulo 15 CARBOHIDRATOS Y NUCLEOSIDOS 766

15-1 Características y propiedades de los carbohidratos 767
15-2 Química de los monosacáridos 773
15-3 Oligosacáridos y polisacáridos 795
15-4 Nucleósidos y nucleótidos 805
15-5 Luz solar, carbohidratos y energía 810
15-6 Resumen 815
15-7 Problemas suplementarios 817

Capítulo 16 AMINOACIDOS, PEPTIDOS Y PROTEINAS 821

16-1 Aminoácidos 822
16-2 Péptidos 832
16-3 Proteínas, enzimas y biosíntesis 848
16-4 Resumen 863
16-5 Problemas suplementarios 864

Capítulo 17 LIPIDOS 867

17-1 Derivados del glicerol 868
17-2 Esteroides 874
17-3 Prostaglandinas 884
17-4 Feromonas 892
17-5 Resumen 899
17-6 Problemas suplementarios 900

Capítulo 18 RADICALES LIBRES 905

18-1 Historia 906
18-2 Características de los radicales libres 908

18-3 Reacciones 917
18-4 Resumen 933
18-5 Problemas suplementarios 933

Capítulo 19 TRANSPOSICIONES MOLECULARES 937

19-1 Transposición hacia un átomo deficiente en electrones 938
19-2 Transposiciones por radicales libres y aniónicas 959
19-3 Consideraciones sobre la simetría de los orbitales 964
19-4 Resumen 978
19-5 Problemas suplementarios 979

Capítulo 20 POLIMEROS NATURALES Y SINTETICOS 984

20-1 Características estructurales 985
20-2 Preparación de polímeros sintéticos 991
20-3 Fibras 1003
20-4 Resumen 1008
20-5 Problemas suplementarios 1009

Capítulo 21 FOTOQUIMICA Y ELECTROQUIMICA 1012

21-1 Principios de fotoquímica 1013
21-2 Reacciones fotoquímicas 1018
21-3 Principios de electroquímica 1032
21-4 Reacciones electroquímicas 1036
21-5 Resumen 1046
21-6 Problemas suplementarios 1047
Tabla periódica de los elementos 1052
INDICE 1054

PROLOGO

La publicación de la primera edición del «Cram y Hammond» en 1959 introdujo una nueva forma de enseñar un primer curso de química orgánica. El conocimiento químico avanzó de forma significativa en los siguientes 21 años, y en este tiempo los fundamentos teóricos que permiten la comprensión de las reacciones orgánicas han sido firmemente establecidos. La combinación de teoría y práctica, que parecía en 1959 por delante de su tiempo, constituye hoy en día algo habitual en la enseñanza de la química orgánica.

Creemos que nuestra organización de un texto de química orgánica presenta notables ventajas. La estructura se discute en primer lugar, y las familias estructurales aparecen y se organizan como una consecuencia natural de las propiedades de los átomos. Siguen las reacciones químicas, cuando ya las estructuras tanto de los reactivos como de los productos son familiares al estudiante. Algunos temas como propiedades físicas, espectros, teoría de ácidos y bases, síntesis, y teoría de orbitales y resonancia reciben de esta forma un tratamiento integrado.

Los primeros capítulos suponen una transición gradual y lógica desde los textos tradicionales de química general e inorgánica. Los estudiantes pueden comprobar cómo los conceptos sobre el enlace se extienden a los compuestos del carbono, y cómo estas consideraciones conducen a la comprensión de las propiedades de los compuestos orgánicos. Por otra parte, la introducción cuanto antes de las reacciones características de los compuestos orgánicos, y de todos los grupos funcionales, no sólo simplifica su presentación posterior, sino que permite también tratar el mecanismo, ámbito de aplicación, limitaciones y reacciones secundarias de grupos de transformaciones. Para la mayoría de estudiantes, que simultáneamente realizarán prácticas de laboratorio, esta presentación les permite conocer, ya desde un principio, aunque sea de forma rudimentaria, los nombres y las características de los compuestos con los que tendrán que trabajar.

La filosofía básica de nuestra organización es mostrar cómo las propiedades de las moléculas son consecuencia de las propiedades de los átomos. Por ello, desarrollaremos primero las posibilidades estructurales y electrónicas que derivan de los átomos constituyentes, y mostraremos después que estos factores gobiernan a su vez el comportamiento de las moléculas al reaccionar entre sí. Aunque nuestro tratamiento teórico es insuficiente como instrumento de predicción, sirve para hacer correlaciones. La teoría crea un marco conceptual unificador, que facilita el aprendizaje, haciéndolo más atractivo para el principiante. Por encima de todo, sin embargo, la teoría es un constante desafío para su propia comprobación, y los estudiantes pueden conjugar el placer del descubrimiento con el de la invención.

Esta cuarta edición supone una continuidad en nuestro esfuerzo de llevar al estudiante a las fronteras del conocimiento en química orgánica. Temas ya clásicos, y de menor actualidad, han sido suprimidos en favor de otros más recientes. Se han añadido secciones sobre electroquímica orgánica y sobre organometálicos de metales de transición. También se ha ampliado la sección de espectroscopia con una discusión sobre la RMN de ^{13}C. La difracción de rayos X se trata en la sección dedicada a la estructura de las proteínas, y la espectroscopia de RPE en el capítulo sobre radicales libres. Una discusión sobre carcinógenos químicos ha sido añadida al capítulo de compuestos aromáticos, y la química de las prostaglandinas

y las feromonas forma parte del capítulo de lípidos. El Sistema Internacional (SI) de unidades de medida se utiliza a lo largo de todo el texto, junto a los sistemas tradicionales, como reconocimiento de que se están produciendo cambios en la utilización de las unidades en buena parte del mundo. Las reacciones de oxidación-reducción, y la química de los elementos situados por debajo del segundo período del sistema periódico se integran con otros temas, como las discusiones de los métodos de simetría orbital. Un gran número de ejemplos de amplio interés general se han incluido por todo el texto, sin olvidar nunca el carácter introductorio de cada tema.

Entre los capítulos 7 y 13 se describen las principales reacciones de los compuestos orgánicos, y en el capítulo 14, «Síntesis orgánica», se tratan conjuntamente muchos de los aspectos prácticos de todo lo visto anteriormente. Las primeras reacciones que se tratan son las adiciones a los compuestos carbonílicos, pues creemos que dichas reacciones constituyen el vehículo más simple para introducir los factores electrónicos y estructurales que gobiernan la reactividad de los compuestos orgánicos.

Los primeros trece capítulos aportan a los estudiantes los fundamentos necesarios para un curso introductorio, mientras que los temas de los capítulos 14 al 21 tratan de las aplicaciones de estos fundamentos a los campos más importantes y de más rápido crecimiento de la química orgánica. Los últimos capítulos explican cómo los principios de la química orgánica pueden dar respuesta a cuestiones de la máxima importancia, y los estudiantes verán en ellos que la química orgánica es indispensable para comprender los temas relacionados con hidratos de carbono, aminoácidos, proteínas, lípidos, radicales libres, transposiciones, fotoquímica y electroquímica.

El texto ha sido escrito de nuevo en su totalidad, con el objetivo de ajustarse a las necesidades e intereses de los estudiantes de la ciencia contemporánea. Cada capítulo comienza con un resumen de su contenido, y está después dividido en numerosas secciones y subsecciones, como una forma de ayuda tanto al alumno como al profesor. Las reacciones incluyen por lo general los rendimientos reales tomados de la bibliografía química. Se dan los nombres de los reactivos y de los productos, con la idea de reforzar el conocimiento del alumno. En muchos casos, se indican los nombres comunes junto a los sistemáticos de IUPAC, reconociendo con ello la naturaleza siempre cambiante de los usos establecidos.

Cada capítulo incluye un gran número de problemas intercalados a lo largo del mismo, que sirven al estudiante de ayuda y comprobación de su adecuada comprensión de cada etapa del proceso de aprendizaje. Los problemas suplementarios situados al final del capítulo sirven para comprobar de una forma más general el grado de conocimiento alcanzado por el alumno tras el estudio del mismo. Un total de 1.030 problemas, con 2.361 apartados, constituye un abanico suficientemente amplio para desafiar la curiosidad de cualquier tipo de alumno. Existe también un suplemento con las soluciones detalladas de los problemas. Cada capítulo contiene un resumen de lo tratado, y en el caso de los capítulos 7 al 13 se incluye además un resumen de las reacciones descritas en los mismos.

Tenemos que agradecer a los numerosos lectores de las ediciones anteriores y a los revisores del presente manuscrito los muchos comentarios, críticas y sugerencias que nos han hecho. Nuestro agradecimiento especial ha de dirigirse también a David Adams, Daniel Little, George Gokel y Donald Paulson, que leyeron la totalidad del manuscrito y nos hicieron comentarios detallados sobre el

mismo. Sus aportaciones fueron de gran valor para la preparación de esta revisión. Jane Cram recopiló el extenso índice, de más de 7.000 entradas, e Yvonne Pine escribió a máquina buena parte del manuscrito. Desearíamos invitar y estimular a los lectores del presente texto —tanto profesores como estudiantes— a comunicarnos sus impresiones y sus sugerencias para ulteriores mejoras. Finalmente, quisiéramos agradecer a todos los estudiantes, editores, y miembros de nuestras familias el ánimo y la ayuda que nos proporcionaron durante el proceso de revisión.

Stanley H. Pine
James B. Hendrickson
Donald J. Cram
George S. Hammond

1 ¿QUE ES LA QUIMICA ORGANICA?

1-1 PERSPECTIVA HISTORICA

1-2 EL ENLACE

A. Primeras teorías sobre el enlace. B. El enlace covalente. C. El enlace en el metano.

1-3 FORMULAS ESTRUCTURALES DE LAS MOLECULAS ORGANICAS

A. Fórmulas orgánicas bidimensionales. B. Isómeros estructurales. C. Representaciones estructurales comunes. D. Indice de deficiencia de hidrógeno.

1-4 ELECTRONEGATIVIDAD Y DIPOLOS

A. Electronegatividad. B. Dipolos de enlace. C. Cargas formales.

1-5 REACCIONES CARACTERISTICAS DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS

A. Adición. B. Sustitución. C. Eliminación.

1-6 OXIDACION Y REDUCCION

A. Estados de oxidación de las moléculas orgánicas. B. Reacciones redox.

1-7 RESUMEN

1-8 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

La química —ciencia que trata de la composición, las propiedades y las transformaciones de la materia— ha sido tradicionalmente dividida en varias categorías para su estudio. Química orgánica, química inorgánica, química física y bioquímica son las principales divisiones con las que se fragmenta artificialmente una disciplina que de otro modo estaría perfectamente unificada. Sin embargo, si nos detenemos a considerar la gran cantidad de conocimientos que se han acumulado en la ciencia química, no es sorprendente que tal división se haya producido.

Las sustancias orgánicas representan tan sólo una clase entre las sustancias químicas: aquellas que contienen uno o más átomos de carbono. La mejor definición de química orgánica es quizá la de *la química de los compuestos que contienen carbono*.

Aunque una clasificación así parezca a primera vista muy limitada, la verdad es que los compuestos que contienen carbono constituyen la más impresionante colección de sustancias distintas que pueda encontrarse sobre la tierra. Este hecho tan sorprendente es consecuencia de la capacidad del átomo de carbono de formar enlaces con otros átomos de carbono. Si a esta característica se añade el hecho de que el átomo de carbono puede formar enlaces en las tres dimensiones del espacio, numerosas disposiciones de los átomos resultan evidentes. Más de dos millones de compuestos orgánicos diferentes han sido caracterizados, y cada año decenas de miles de nuevas sustancias son añadidas a la lista, como resultado de su descubrimiento en la naturaleza o de su preparación en el laboratorio.

El carbono no es el único elemento que contienen los compuestos orgánicos. Casi siempre se encuentran también presentes átomos de hidrógeno. Por otra parte, los compuestos orgánicos contienen frecuentemente átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo, azufre o halógenos. De una u otra forma, casi todos los elementos de la tabla periódica pueden ser encontrados en alguna molécula «orgánica», lo cual ilustra la arbitrariedad de la separación entre las diversas áreas de la química.

Los compuestos orgánicos aparecen en casi todos los aspectos de la vida. El más simple de todos ellos, el metano (CH_4), es un gas incoloro (p.eb. $-164°$ C) que se encuentra junto al petróleo y como producto de la degradación biológica natural de las plantas (gas de los pantanos). El metano es el principal componente del gas natural que se utiliza en casi todo el mundo como combustible.

El etileno (C_2H_4), otro gas de bajo peso molecular (p.eb. $-104°$ C), es una materia prima de gran importancia industrial derivada del refinado del crudo de petróleo. El etileno puede ser convertido en numerosos productos como los plásticos de polietileno o los importantes disolventes etanol (alcohol) y etilenglicol (anticongelante), así como una multitud de sustancias más complejas comunes en el mundo contemporáneo.

En el otro extremo estructural encontramos grandes moléculas complejas, como el ácido desoxirribonucleico (ADN), que interviene en los procesos de la vida. La molécula de ADN contiene nitrógeno, oxígeno y fósforo, además de los átomos de carbono e hidrógeno habituales en los compuestos orgánicos.

Los químicos utilizaron inicialmente la designación «orgánico» para materiales procedentes de fuentes vivientes, es decir, plantas y animales. En la sección siguiente veremos que las relaciones entre los compuestos orgánicos y los sistemas vivos tuvieron una gran importancia en el desarrollo histórico de las teorías químicas.

1-1 PERSPECTIVA HISTORICA

Los compuestos orgánicos y sus reacciones han sido utilizados por el hombre desde la antigüedad. Cuando se mezclan con agua hojas o cortezas de árboles, o raíces de plantas, para fabricar una poción medicinal, de hecho se extrae una compleja mezcla de productos naturales orgánicos, junto con los componentes biológicamente activos. La cocción de los alimentos es un ejemplo de reacciones de materiales orgánicos. La combustión de grasas o aceites animales para obtener luz y calor es una conversión química de tipo orgánico, similar a los modernos análisis por combustión, tan útiles en elucidación estructural.

El proceso en las aplicaciones de la química orgánica tuvo que esperar al desarrollo de las teorías sobre la estructura atómica y molecular y a la comprensión del enlace en los compuestos químicos. Puede decirse que la química moderna tuvo su origen al principio del siglo diecinueve con la introducción por Dalton de la teoría atómica. Las divisiones entre las diferentes disciplinas químicas carecían entonces de importancia.

Lavoisier subrayó la importancia del oxígeno en la combustión de las sustancias, y Berzelius se apoyó en esta idea para determinar algunos de los primeros pesos atómicos. En 1814 Berzelius llevó a cabo lo que probablemente fue el primer análisis preciso por combustión de un compuesto orgánico puro, el ácido acético aislado del vinagre. Al quemar una cantidad conocida del compuesto en exceso de oxígeno y determinar a continuación el peso de los productos de la combustión, dióxido de carbono y agua, fue capaz de determinar los porcentajes de carbono e hidrógeno de la molécula de ácido acético. El saber que el oxígeno también se hallaba presente, aunque no fuera detectado por este método, sirvió para calcular la fórmula empírica CH_2O. La determinación del peso molecular del ácido acético, realizada posteriormente, demostró que la fórmula molecular real era $C_2H_4O_2$. Este resultado, sin embargo, no era suficiente para establecer una estructura única para el ácido acético.

$$\underset{6{,}00\ \text{mg}}{\text{Acido acético}} + O_2 \xrightarrow{\Delta} \underset{8{,}80\ \text{mg}}{CO_2} + \underset{3{,}60\ \text{mg}}{H_2O}$$

PROBLEMA 1-1 **Admitiendo que el ácido acético se halla compuesto por carbono, hidrógeno y oxígeno, y utilizando los datos de combustión anteriores, calcule la fórmula empírica del mismo.**

Gay-Lussac y Thénard introdujeron muchas mejoras importantes en la técnica de combustión. Liebig, siguiendo las ideas de Lavoisier y con técnicas experimentales rudimentarias, desarrolló métodos relativamente sofisticados para el análisis de carbono e hidrógeno por combustión de compuestos orgánicos, los cuales, de una forma más moderna, se siguen utilizando hoy en día. *La determinación precisa de fórmulas empíricas para una gran cantidad de compuestos orgánicos puros fue la base necesaria para resolver otros problemas estructurales más complejos.*

PROBLEMA 1-2 **Calcule la fórmula empírica de un compuesto orgánico que contiene C, H y O y que produce 10,35 mg de CO_2 y 3,42 mg de H_2O por combustión de 4,337 mg de muestra.**

Existía además una importante mística relacionada con los compuestos orgánicos. Cada vez era más evidente que la química de los compuestos orgánicos era considerablemente más compleja que la de los compuestos clasificados como inorgánicos (o minerales). Como por otra parte todos los compuestos orgánicos conocidos al principio del siglo diecinueve tenían su origen en materiales vivos, tanto de plantas como de animales, existía la firme creencia de que tales materiales poseían una especial «fuerza vital», y se supuso que en ella residía la clave diferencial entre compuestos orgánicos e inorgánicos. En aquella época, la mayoría de los químicos creía que los compuestos que poseían fuerza vital no podían ser sintetizados en el laboratorio a partir de materiales inorgánicos.

En 1828, Wöhler realizó un experimento que es considerado en general como el hecho que marcó el principio del fin de la teoría de la fuerza vital. Llevó a cabo la síntesis de la urea en el laboratorio, a partir de cianato amónico. La urea había sido anteriormente aislada de la orina, por lo que era considerada como una sustancia orgánica, dotada de fuerza vital. Por el contrario, el cianato amónico era considerado como un compuesto inorgánico, y sólo podría haber sido transformado en uno orgánico si la teoría de la fuerza vital era incorrecta. Desde nuestra perspectiva actual, los defensores de la teoría de la fuerza vital podrían haber argumentado que el origen del cianato amónico (huesos de animales) podría haber proporcionado la necesaria fuerza vital. De hecho, el mismo Wöhler apuntó esta posibilidad al presentar sus resultados.

$$\underset{\text{Cianato amónico}}{NH_4CNO} \xrightarrow{\Delta} \underset{\text{Urea}}{H_2NCONH_2}$$

De cualquier forma, parece evidente que, independientemente del experimento de Wöhler, todo en la época apuntaba al abandono de las teorías vitalistas. El misterioso flogisto no estaba ya en la mente de los químicos, y la realización de experimentos cada vez más minuciosos fue aportando poco a poco la base científica necesaria para la comprensión de la química.

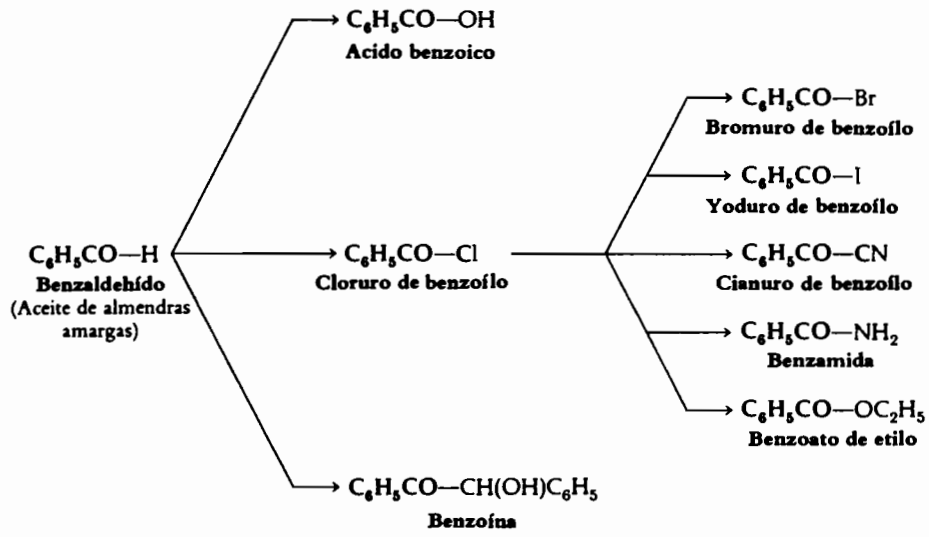
Tal vez un resultado más importante que el experimento de Wöhler fuera la observación de que tanto el cianato amónico como la urea tenían la misma fórmula molecular. Los distintos compuestos que poseen la misma fórmula molecular se denominan *isómeros*. En aquella época dominaba la idea de que con la mera determinación de la fórmula molecular quedaba establecida una estructura de forma inequívoca. De hecho, el propio Berzelius estaba tan convencido de ello que, a la vista de que los resultados experimentales en química orgánica no encajaban bien con esta idea, llegó a sugerir que la teoría atómica según la cual los átomos se combinan entre sí en proporciones definidas y en una relación de números enteros no era aplicable a las sustancias orgánicas.

El concepto de *isomería* fue crucial para el desarrollo de la teoría estructural de la química orgánica. Wöhler y Liebig, en una prolongada y cordial colaboración, publicaron numerosos resultados que apoyaban la isomería de los compuestos orgánicos. En 1832, utilizaron el concepto de radicales orgánicos en un intento de simplificar algo la complejidad estructural que iba siendo cada vez más evidente. Su sugerencia era que un grupo de átomos que retuviera su integridad estructural a lo largo de numerosas transformaciones químicas podía ser considerado como un «elemento orgánico». Sin embargo, el concepto de radical químico no era nuevo; Gay-Lussac ya lo introdujo en 1815 al realizar sus consideraciones sobre la química del grupo ciano.

Wöhler y Liebig llevaron a cabo una serie de transformaciones químicas con el benzaldehído obtenido a partir de las almendras, y señalaron que la porción benzoílica de la molécula (C_7H_5O— en química moderna) permanecía inalterada tras una serie de reacciones (fig. 1-1), por lo que podía ser clasificada como un radical orgánico.

FIGURA 1-1

Transformaciones químicas sobre el radical benzoílo.



La utilización del concepto de radical pudo haber desviado la atención sobre una cuestión mucho más fundamental sobre la estructura de los compuestos orgánicos: ¿Cuál es la valencia o capacidad combinativa del átomo de carbono? El problema resultaba de una complejidad muy superior al de la determinación de la valencia de la mayoría de átomos de la química inorgánica. Numerosos químicos aportaron datos que contribuyeron a la respuesta, pero fue Kekulé quien estableció con claridad, en 1857, que *el átomo de carbono es tetravalente*.

Una compleja cuestión quedaba no obstante sin resolver. ¿Cómo podían justificarse los altos porcentajes de átomos de carbono presentes en las moléculas orgánicas mediante conexiones (enlaces) entre los átomos? En aquella época se consideraba que los compuestos inorgánicos contenían enlaces únicamente entre distintos tipos de átomos, dentro de una misma molécula. Era imposible construir modelos de moléculas orgánicas de esa forma.

La respuesta parecía estar en la mente de muchos, pero fueron Kekulé y Couper quienes, independientemente y de forma casi simultánea, publicaron sus ideas en 1858. En ellas indicaban que la aparente complejidad estructural de los compuestos orgánicos podía ser resuelta *si unos átomos de carbono estuvieran conectados a otros átomos de carbono*. Además, Kekulé propuso en 1865 que los átomos de carbono podían estar conectados a otros átomos de carbono de forma cíclica, lo cual supuso una base de partida para la interpretación de la estructura de una sustancia orgánica de gran importancia, el benceno.

La forma de desarrollar estructuras orgánicas quedaba limitada a la conexión

de los átomos de un modo bidimensional. Aunque se habían considerado los aspectos tridimensionales de la estructura molecular, la extensión de estas ideas a las moléculas orgánicas parecía lejos del alcance de los mejores químicos. Uno de ellos, Kolbe, argumentaba que la cuestión de las posiciones de los átomos en el espacio era «¡uno de los mayores problemas de la química, que tal vez jamás sería resuelto!»

En 1874, van't Hoff y Le Bel, cada uno de ellos con un enfoque distinto del problema, propusieron que un *modelo tridimensional tetraédrico* para los enlaces del átomo de carbono podría explicar muchas de las cuestiones pendientes sobre la estructura orgánica. Con ello quedaba establecida la base para la interpretación de las estructuras de los compuestos orgánicos. A pesar de que tanto la mecánica cuántica de principios del siglo veinte como la moderna instrumentación han aportado un grado de sofisticación extraordinario, podemos afirmar que la clarividencia de aquellos químicos constituye aún en nuestros días la aportación fundamental a la moderna teoría estructural.

Como hemos visto por el desarrollo histórico de la química organica, con frecuencia es difícil apreciar la genialidad de los primeros químicos. Tras un siglo o más de uso y de refinamiento, tomamos la mayor parte de sus ideas como hechos evidentes, bien establecidos. Sin embargo, el desarrollo de una imagen detallada de la estructura molecular en base exclusivamente a un razonamiento puramente deductivo constituye uno de los mayores logros de la inteligencia del hombre.

Así pues, al menos una de las principales contribuciones de Kekulé parece proceder de algo más que el método científico. En 1895, es decir, unos treinta años después de haber sugerido la existencia de estructuras cíclicas, Kekulé atribuyó la revelación crítica que le llevó al concepto de la estructura cíclica del benceno a ideas concebidas durante un sueño. El mismo dijo «Aprendamos a soñar, caballeros; tal vez así podremos hallar la verdad. Pero guardémonos de publicar nuestros sueños hasta haberlos comprobado con el entendimiento del despertar».

1-2 EL ENLACE

¿Qué es lo que mantiene juntos a los átomos en las moléculas? Esta fue una de las principales cuestiones que se plantearon los primeros químicos. El concepto de enlace fue crítico para la interpretación de la estructura y de las reacciones de los compuestos orgánicos.

A. Primeras teorías sobre el enlace

Al principio del siglo diecinueve, Berzelius propuso una teoría del enlace denominada *dualismo*. El concepto derivaba de la observación experimental de que ciertos átomos (en realidad iones) migraban en el seno de un campo eléctrico. Berzelius propuso que los átomos se mantenían unidos mediante una atracción de tipo eléctrico entre especies con cargas opuestas.

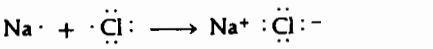
La teoría del dualismo podía aplicarse a la mayoría de sales binarias conocidas en la época, pero no podía ser extendida al gran número de sustancias no iónicas que se conocía, derivadas de animales y plantas. Los misterios de los compuestos orgánicos estaban de nuevo más allá del alcance de los químicos.

Hacia la mitad del siglo diecinueve, la idea de que un átomo poseía una capacidad de combinación específica —la *valencia*—, fue bien aceptada. Se pensaba que los átomos tenían una especie de ganchos que les permitían conectarse con otros átomos. Un átomo determinado siempre utilizaba el mismo número de «ganchos» (valencia) al enlazarse con otros átomos. De cualquier forma, se desconocía por completo la naturaleza de tales enlaces.

Al final del siglo diecinueve, Werner explicó las propiedades de las moléculas inorgánicas complejas mediante átomos con *número de coordinación* variable, y propuso que el enlace en los compuestos orgánicos no era más que una extensión de este concepto, y no un fenómeno distinto. En terminología de Werner, *la valencia indica el número de enlaces que un átomo puede formar. El número de coordinación se refiere al número de grupos conectados a un átomo determinado.* Como muchos compuestos contienen enlaces múltiples entre átomos, la valencia y el número de coordinación no son necesariamente lo mismo.

El descubrimiento del electrón por Thomson en 1897 proporcionó la base de la teoría electrónica del enlace. En 1916, Kossel y, de una forma más general, Lewis propusieron que las interacciones entre la capa exterior de electrones (de valencia) de cada átomo eran las responsables de que se mantuvieran unidos. Kossel propuso que un electrón, o varios, podían ser transferidos de un átomo a otro, generando dos iones con cargas opuestas. La atracción mutua entre los iones explicaría el enlace. (Recordemos la teoría del dualismo.)

La sal inorgánica cloruro sódico constituye un ejemplo de uno de estos *enlaces iónicos*. Un átomo de sodio transfiere su electrón de la capa externa a un átomo de cloro, formándose un ion sodio cargado positivamente y un ion cloruro cargado negativamente. El proceso de transferencia electrónica es favorable porque el ion cloruro queda con un octeto completo de electrones, como el «gas inerte» argón, mientras que el ion sodio queda con una configuración electrónica semejante a la del neón.



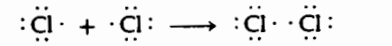
B. El enlace covalente

A pesar de lo indicado, la teoría de Kossel no llegaba muy lejos. Era suficiente para la mayoría de compuestos inorgánicos que contenían un átomo metálico y otro no metálico, pero el grupo mucho más numeroso de compuestos orgánicos, no iónicos, no encajaba en el esquema. Lewis aportó una solución más general, proponiendo que *la capa exterior de electrones de los átomos en interacción puede ser tanto transferida como compartida.*

El aspecto más significativo de la teoría de Lewis era la idea de que los átomos de una molécula podían alcanzar en sus capas externas de electrones la configuración favorable de un gas inerte mediante la compartición de electrones. El fenómeno del *enlace covalente,* aplicable a la mayoría de compuestos químicos, ha sido denominado frecuentemente *enlace químico.*

A título de ejemplo, consideremos la molécula de cloro, que consiste en dos átomos de cloro idénticos. Cada átomo comparte con el otro un electrón, de forma que cada uno de ellos completa su configuración electrónica de gas inerte. Como ambos átomos participantes son idénticos, la compartición de electrones es

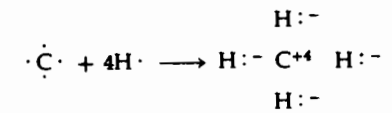
la misma, y no aparece una distribución desigual de la carga. La molécula es covalente y no polar.



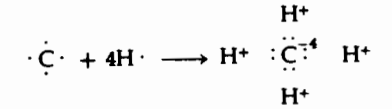
Lewis introdujo la idea fundamental de que los electrones de la capa externa pueden existir como pares de electrones, independientemente de que se encuentren o no formando parte de un enlace. Señaló además que las fuerzas reales que mantienen a los átomos unidos en las moléculas deben ser el resultado de un compromiso entre fuerzas atractivas y repulsivas. Una interpretación cuantitativa del enlace fue desarrollada posteriormente a través de los conceptos teóricos de la mecánica cuántica (sec. 3-1).

C. El enlace en el metano

¿Cómo encajan los compuestos orgánicos en la teoría de Lewis sobre el enlace? Echemos una mirada sobre el compuesto orgánico más sencillo, el metano (CH_4). El átomo de carbono tiene disponibles para el enlace cuatro electrones en su capa externa. Un enlace iónico podría formarse si los cuatro electrones fueran cedidos a cuatro átomos de hidrógeno, quedando una estructura de gas inerte con una carga + 4 sobre el carbono. Otra posibilidad sería que cada uno de los cuatro átomos de hidrógeno cediera un electrón formando un carbono con una estructura de octeto como un gas noble, con carga −4.

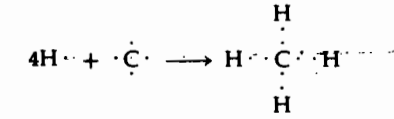


o bien



Una concentración tan elevada de carga sobre un átomo es energéticamente desfavorable. Por otra parte, el elevado carácter iónico de cualquiera de los compuestos resultantes de un esquema así sería completamente incompatible con la naturaleza no iónica real del metano. *Recordemos que el modelo teórico debe acomodarse a las observaciones experimentales.*

La compartición de los electrones de las capas externas de los cuatro átomos de hidrógeno y del átomo de carbono, en cambio, conduce a una configuración electrónica favorable, como la de un gas inerte, para todos los átomos (dos electrones para cada átomo de hidrógeno y ocho para el carbono). Además, como los electrones están compartidos en vez de transferidos, no aparecen diferencias netas de carga, y la molécula representada no es iónica. Las fórmulas estructurales que muestran todos los pares de electrones de la capa externa se denominan *fórmulas de Lewis* (fórmulas de puntos electrónicos).



Metano

El átomo de carbono del metano está unido a cuatro átomos de hidrógeno, y tiene, por tanto, número de coordinación 4. Como el número máximo de átomos que pueden ser unidos a uno de carbono es también cuatro, diremos que el metano es un *hidrocarburo saturado*. Veremos que las moléculas orgánicas comunes comprenden tanto átomos saturados como insaturados.

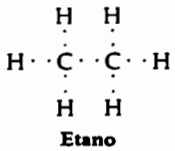
1-3 FORMULAS ESTRUCTURALES DE LAS MOLECULAS ORGANICAS

La teoría de Lewis del enlace covalente sentó las bases sobre las que los químicos podían desarrollar representaciones estructurales de las moléculas orgánicas. Utilizando el criterio de que la mayoría de los átomos que intervienen en los compuestos orgánicos poseen una capa externa de ocho electrones (sólo dos en el caso del hidrógeno), podríamos representar una fórmula estructural para casi cualquier molécula orgánica. Es muy importante darse cuenta de que los dibujos que desarrollaremos son representaciones bidimensionales de moléculas tridimensionales. En el capítulo 3 veremos cómo las representaciones de Lewis (sec. 3-4*B*), o bien la aproximación mecánico-cuántica (sec. 3-4*A*), del enlace, pueden dar cuenta de las relaciones espaciales reales entre los átomos de una molécula orgánica.

A. Fórmulas orgánicas bidimensionales

Podemos ahora extender el concepto de Lewis del enlace covalente a compuestos orgánicos más complejos que el metano admitiendo que el número de electrones requerido para completar la capa externa de un átomo ha de ser igual al número de enlaces covalentes que forme dicho átomo. El carbono forma cuatro enlaces; el hidrógeno y los halógenos forman uno; el oxígeno y el azufre forman dos, y el nitrógeno por lo general tres enlaces.

Consideremos el hidrocarburo saturado etano, que posee la fórmula molecular C_2H_6. Como el carbono es el único átomo de la fórmula que puede formar más de un enlace, los dos átomos de carbono deberán estar conectados entre sí. Una manera convencional de representar el etano es



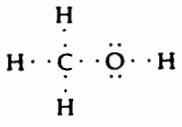
Etano

Para comprobar si una representación es correcta se determina si la fórmula de Lewis es consistente con el número real de electrones que proporcionan los átomos. El número de electrones de valencia (capa externa) de cada átomo se deduce de su posición en el sistema periódico. Cada carbono contribuye con cuatro electrones, y cada hidrógeno con uno. Así pues,

Carbono	$2 \times 4 =$	8
Hidrógeno	$6 \times 1 =$	6
Electrones disponibles		14

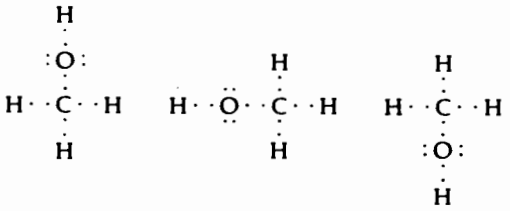
Nuestra representación del etano muestra siete pares de electrones formando enlaces, es decir, un total de 14 electrones. La representación está de acuerdo con el número de electrones disponible. El etano es un compuesto saturado, ya que sus átomos están en sus máximos números de coordinación.

El metanol (alcohol de madera) tiene la fórmula molecular CH_4O. Podemos construir una fórmula de Lewis basada en el criterio de que el carbono debe poseer cuatro enlaces, el hidrógeno uno, y el oxígeno dos. Hay que señalar que, de los ocho electrones que constituyen la configuración de gas inerte del átomo de oxígeno, cuatro están colocados como *pares no enlazantes*, es decir, pertenecen a la capa externa pero no intervienen en el enlace.

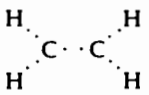


Metanol

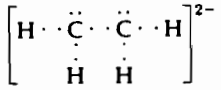
En la anterior representación, hemos elegido colocar el grupo hidroxilo (OH) a la derecha del átomo de carbono. Podemos también representar el metanol mediante otras tres fórmulas. Todas ellas corresponden a la misma molécula, con un átomo de carbono conectado mediante enlaces de un solo par electrónico a tres hidrógenos y a un grupo hidroxilo.



El hidrocarburo etileno (C_2H_4) presenta una imagen algo distinta. Los seis átomos podrían estar conectados mediante enlaces sencillos de pares de electrones del modo siguiente:

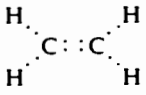


Dos problemas aparecen inmediatamente. Cada carbono contiene seis electrones en vez de ocho, y posee sólo tres enlaces. Si añadimos dos electrones a cada átomo de carbono, completaremos el octeto electrónico pero seguirán existiendo tres enlaces en cada carbono. Por otra parte, la fórmula requerirá dos electrones de valencia más de los que proporcionan los átomos del etileno, y por tanto será un dianión.



Carbono	$2 \times 4 = 8$	Enlazados	$5 \times 2 = 10$
Hidrógeno	$4 \times 1 = 4$	No enlazados	$2 \times 2 = 4$
Electrones disponibles	12	Electrones utilizados	14

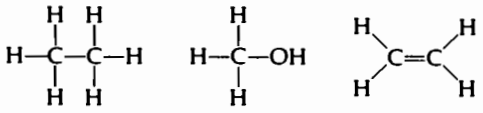
La representación aceptada para el etileno incluye dos pares de electrones compartidos entre los dos átomos de carbono, es decir, un *doble enlace*. Cada carbono, aunque está tricoordinado, posee cuatro enlaces y comparte ocho electrones.



Etileno

El etileno es un ejemplo de *hidrocarburo insaturado,* ya que el número de coordinación de cada carbono es 3 en vez de su máximo potencial 4.

Generalmente se usan las fórmulas que muestran todos los electrones enlazantes y no enlazantes para describir las moléculas. Lo más frecuente es utilizar una línea para representar el par de electrones de un enlace. Las moléculas anteriores se representan, por tanto, mediante las fórmulas siguientes:



Etano **Metanol** **Etileno**

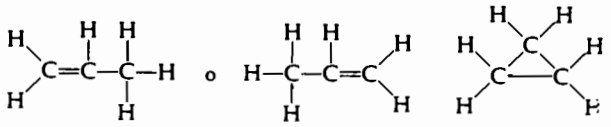
PROBLEMA 1-3 **Represente una fórmula de Lewis para cada una de las siguientes moléculas covalentes:**

a HCl **c** H_2O **e** CH_5N

b H_2S **d** NH_3 **f** HOCl

B. Isómeros estructurales

Los átomos de los ejemplos anteriores se pueden ordenar de una forma sencilla como fórmulas moleculares inambiguas. Pero la capacidad del átomo de carbono para formar enlaces sencillos y múltiples consigo mismo puede conducir a diversas estructuras para moléculas con la misma fórmula molecular, y como resultado tendremos *isómeros estructurales* (o constitucionales). Por ejemplo, se conocen dos compuestos con la fórmula molecular C_3H_6. Ambos son gases. Uno de ellos, denominado propileno, podemos representarlo mediante las fórmulas equivalentes A, y el otro, el ciclopropano, por la fórmula B.



Propileno (p.eb. −47°) A o **Ciclopropano (p.eb. −33°) B**

El número de isómeros estructurales potenciales se incrementa rápidamente a medida que crece el número de átomos. Por ejemplo, existen dos compuestos con la fórmula C_4H_{10}, pero 18 con la fórmula C_8H_{18} y 75 con la fórmula $C_{10}H_{22}$. La

mayoría de estos isómeros han sido aislados y caracterizados. Una de las observaciones importantes en química orgánica es que el número de isómeros hallado para una determinada fórmula molecular nunca ha sido superior al número de isómeros predicho. Esto es parte de la confirmación experimental de que la teoría es correcta.

PROBLEMA 1-4

Represente fórmulas estructurales completas para todos los isómeros de

a C_3H_9N **c** C_6H_{14}

b C_4H_9Cl **d** C_8H_{18}

PROBLEMA 1-5

a Represente fórmulas para los isómeros estructurales de $C_2H_4Br_2$.

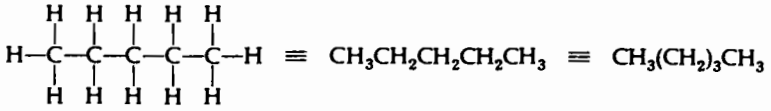
b Para distinguir entre sí las estructuras de $C_2H_4Br_2$ se puede hacer una reacción química: la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de bromo.

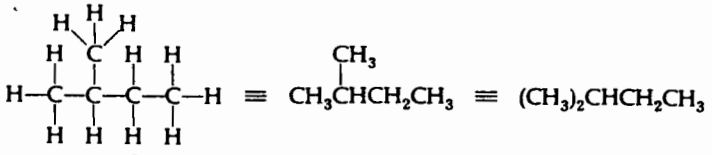
$$C_2H_4Br_2 \xrightarrow{[Br]} C_2H_3Br_3$$

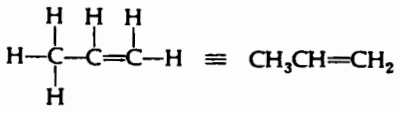
Un isómero de $C_2H_4Br_2$ conduce únicamente a un isómero de $C_2H_3Br_3$, mientras que el otro isómero de $C_2H_4Br_2$ produce dos isómeros $C_2H_3Br_3$. Identifique cada isómero $C_2H_4Br_2$, mostrando los isómeros $C_2H_3Br_3$ a que dan lugar en cada caso.

C. Representaciones estructurales comunes

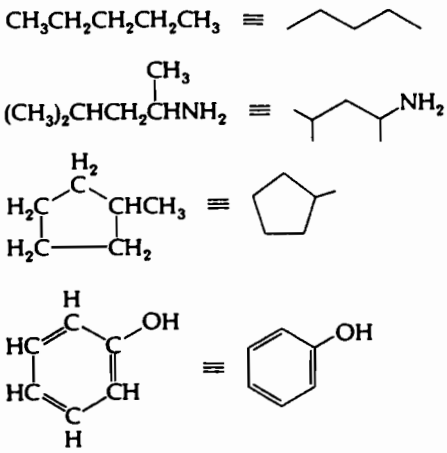
El representar todos los enlaces de la molécula es importante para aprender y entender la complejidad de las estructuras orgánicas, pero se ocupa mucho espacio y con frecuencia es engorroso cuando hay que trabajar con un gran número de estructuras. Los químicos orgánicos han ideado diversas alternativas para representarlas. Las *fórmulas estructurales condensadas* incluyen todos los átomos, pero utilizan líneas de enlaces tan sólo para significar alguna característica estructural o para aclarar la figura. Los enlaces múltiples, no obstante, en general se señalan con líneas. Con frecuencia se utilizan paréntesis para indicar grupos que se repiten:



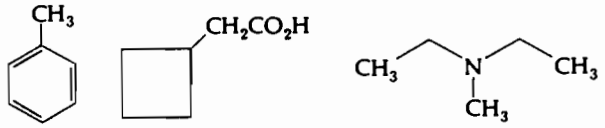




La *notación de enlaces mediante líneas* constituye una simplificación todavía mayor de la designación estructural. Los enlaces se representan con líneas, y los átomos de carbono son los extremos de las líneas, o su intersección. Se admite implícitamente que los átomos de hidrógeno requeridos para completar la estructura se hallan presentes. Los *heteroátomos* (átomos distintos de carbono e hidrógeno) sí se representan, así como el hidrógeno cuando está unido a ellos. La notación de enlaces mediante líneas es el método usual de representar estructuras cíclicas.



Los enlaces mediante líneas y las representaciones condensadas se utilizan a menudo conjuntamente cuando se desea aclarar o poner énfasis en una parte de la estructura.



PROBLEMA 1-6

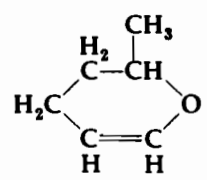
Represente cada una de las fórmulas estructurales siguientes con la notación de enlaces mediante líneas.

a $CH_3CHBrCH_2CH_2CHO$

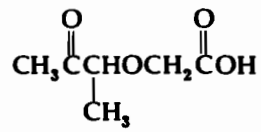
b $(CH_3)_2CHC(OH)(CH_3)CH{=}CH_2$

c $CH_3C{\equiv}CCH(NH_2)CH_2C(CH_3)_3$

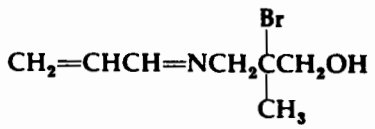
d



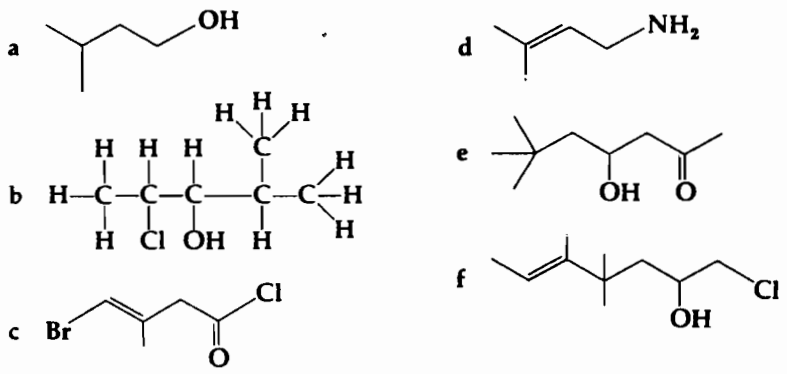
e



f



PROBLEMA 1-7 **Represente de nuevo cada una de las fórmulas estructurales siguientes con fórmulas condensadas.**



D. Indice de deficiencia de hidrógeno

La fórmula molecular aporta algo más que un método por tanteo para deducir las posibilidades estructurales de un compuesto. Los hidrocarburos saturados no cíclicos poseen la fórmula molecular general C_nH_{2n+2}. Podemos utilizar esta fórmula general para calcular la magnitud conocida como *índice de deficiencia de hidrógeno (IDH)*.

Para ello se compara el número de átomos de hidrógeno de la estructura desconocida con el correspondiente al hidrocarburo saturado con el mismo número de átomos de carbono. Un índice de deficiencia de hidrógeno de 1 significa que *dos* átomos de hidrógeno «faltan» en relación con la molécula saturada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula molecular $C_{10}H_{20}$ tiene un índice de deficiencia de hidrógeno de 1, pues el hidrocarburo patrón C_{10} tiene 22 ($2 \times 10 + 2$) átomos de hidrógeno. Análogamente, podemos deducir que un compuesto C_8H_{14} tiene un índice de deficiencia de hidrógeno 2, y que un compuesto representado por C_6H_6 tendría un índice 4.

Cada anillo o doble enlace de una estructura hace disminuir en dos el número de átomos de hidrógeno. Una de las aplicaciones del índice de deficiencia de hidrógeno será, por tanto, la de indicarnos el número de enlaces múltiples o de estructuras cíclicas presentes en una molécula (tabla 1-1).

TABLA 1-1

Características estructurales relacionadas con el índice de deficiencia de hidrógeno.

Fórmula general	Indice de deficiencia de hidrógeno *	Característica(s) estructural(es)
C_nH_{2n+2}	0	Saturado
C_nH_{2n}	1	Un anillo o un doble enlace
C_nH_{2n-2}	2	Dos anillos o dos dobles enlaces, o uno de cada tipo, o un triple enlace

* Al índice de deficiencia de hidrógeno se le ha denominado también «índice de insaturación». Tal denominación, sin embargo, es incorrecta, pues el índice correspondiente a una estructura cíclica no indica la presencia de ningún enlace múltiple.

Como ejemplo de la utilización del índice de deficiencia de hidrógeno, consideremos un hidrocarburo de fórmula molecular C_4H_8. La molécula del hidrocarburo saturado de cuatro átomos de carbono debería poseer 10 hidrógenos. En nuestra molécula faltan dos hidrógenos, por lo que tiene un índice de deficiencia de hidrógeno de 1, lo cual nos indica que todas las posibles estructuras deberán contener un anillo o un doble enlace. Se pueden considerar hasta cinco isómeros estructurales correspondientes a la fórmula C_4H_8:

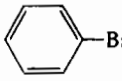
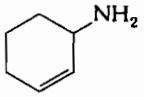
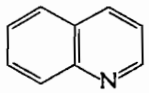
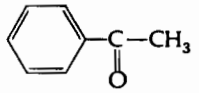
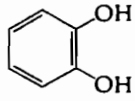
$CH_3CH_2CH{=}CH_2$ $CH_3CH{=}CHCH_3$ $CH_2{=}C(CH_3)_2$



Con el índice de deficiencia de hidrógeno no se puede identificar un compuesto en particular, pero sirve para limitar el número de posibilidades. Un químico moderno podría diferenciar con facilidad las estructuras anteriores mediante la

TABLA 1-2

Indices de deficiencia de hidrógeno de algunos compuestos representativos.

Estructura	Fórmula	Fórmula del compuesto patrón	Indice de deficiencia de hidrógeno	Identificación de subestructuras con deficiencia de hidrógeno
	C_6H_5Br	$C_6H_{13}Br$	4	3 C=C 1 anillo
$Cl_2CHCH_2C{\equiv}CH$	$C_4H_4Cl_2$	$C_4H_8Cl_2$	2	2 del C≡C
	$C_6H_{11}N$	$C_6H_{15}N$	2	1 C=C 1 anillo
$CH_3C{\equiv}N$	C_2H_3N	C_2H_7N	2	2 del C≡N
	C_9H_7N	$C_9H_{21}N$	7	4 C=C 1 C=N 2 anillos
	C_4H_4O	$C_4H_{10}O$	3	2 C=C 1 anillo
	C_8H_8O	$C_8H_{18}O$	5	3 C=C 1 C=O 1 anillo
	$C_6H_6O_2$	$C_6H_{14}O_2$	4	3 C=C 1 anillo
$CH_2{=}CHCH_2SH$	C_3H_6S	C_3H_8S	1	1 C=C
$(CH_3)_3\overset{+}{N}{-}\ddot{O}:^-$	C_3H_9NO	C_3H_9NO	0	

utilización de datos espectroscópicos (cap. 5). Los métodos químicos, que iremos introduciendo en capítulos subsiguientes, también pueden ser empleados para la identificación estructural final.

La aplicación del índice de deficiencia de hidrógeno no queda restringida a las moléculas con carbono e hidrógeno. El concepto puede extenderse a moléculas con cualquier tipo de átomos. La fórmula del hidrocarburo patrón, C_nH_{2n+2}, sirve de nuevo como base comparativa. Para los átomos de interés en los compuestos orgánicos, las reglas son:

1 La presencia de átomos de oxígeno o de azufre no introduce cambios en la fórmula molecular.

2 Cada halógeno se considera como equivalente a un átomo de hidrógeno.

3 Si existe un átomo de nitrógeno, hay que añadir un hidrógeno adicional a la fórmula molecular.

La tabla 1-2 indica los índices de deficiencia de hidrógeno de algunos compuestos representativos.

PROBLEMA 1-8 **Deduzca el índice de deficiencia de hidrógeno de cada una de las siguientes fórmulas, y describa las posibles características estructurales de las mismas.**

a C_5H_{10} c C_7H_{16}
b $C_{10}H_{18}$ d C_8H_{12}

1-4 ELECTRONEGATIVIDAD Y DIPOLOS

Un aspecto importante de la teoría de Lewis es que la compartición y la transferencia de electrones representan los extremos de un intervalo continuo de posibilidades de enlace (del covalente al iónico). El núcleo de cada átomo tiene una cierta capacidad para atraer electrones, *su electronegatividad*. En consecuencia, los átomos participantes en un enlace covalente pueden atraer los electrones compartidos de forma distinta. Incluso un enlace covalente puede poseer un desequilibrio de carga, es decir, cierto grado de *polaridad*.

El concepto de enlace covalente con distinto grado de polaridad proporciona una teoría unificada para explicar muchas propiedades físicas y características reactivas de los compuestos. A través del libro veremos que la teoría de la naturaleza electrónica de las moléculas constituye la base para la comprensión y la predicción de la química de los compuestos orgánicos.

A. Electronegatividad

Pauling desarrolló una escala de *electronegatividades relativas* para la mayoría de los átomos del sistema periódico. Cuanto mayores son los valores numéricos, mayor es la capacidad de atraer electrones de los átomos. La electronegatividad aumenta de izquierda a derecha en el sistema periódico, por lo que los halógenos son bastante electronegativos. La electronegatividad también crece en sentido ascen-

dente de cada columna del sistema periódico, por lo que el flúor es el elemento más electronegativo. (Los gases inertes no forman parte de la escala de electronegatividades.)

Los valores de electronegatividades interesan al químico orgánico en la medida en que puedan relacionarse con la electronegatividad del propio carbono (2,5 en la escala de Pauling). La mayoría de átomos presentes en las moléculas orgánicas (con la excepción del hidrógeno) son más electronegativos que el carbono. Los metales alcalinos y los elementos alcalinotérreos son menos electronegativos que el carbono, y tienen importancia en los compuestos organometálicos. Se les considera a menudo como *electropositivos* en las moléculas orgánicas. En la tabla 1-3 se recogen los valores de electronegatividad asignados por Pauling a los principales átomos de interés en química orgánica.

PROBLEMA 1-9 | **Sugiera una explicación racional para la tendencia creciente o decreciente en las electronegatividades relativas en el sistema periódico.**

TABLA 1-3

Valores de electronegatividad de algunos elementos.

H 2,1							
Li 1,0	Be 1,5		B 2,0	C 2,5	N 3,1	O 3,5	F 4,1
Na 1,0	Mg 1,2		Al 1,5	Si 1,7	P 2,1	S 2,4	Cl 2,8
K 0,9		Zn 1,7					Br 2,7
		Cd 1,5					I 2,2
		Hg 1,4					

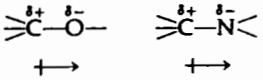
B. Dipolos de enlace

Cuando un carbono forma un enlace con otro carbono, cada átomo atrae aproximadamente igual los electrones del enlace. En el enlace covalente que resulta, los electrones son compartidos de una forma igual. En el extremo opuesto de la formación de enlaces, dos átomos con electronegatividades muy distintas se combinarían para dar un enlace iónico.

El enlace entre átomos de electronegatividad ligeramente distinta da lugar a un enlace covalente en el que la densidad electrónica es algo mayor cerca del átomo más electronegativo. Se dice que el enlace es *polar* debido a la distribución desigual de la carga. Los enlaces polares se señalan a menudo con la letra griega delta (δ) seguida de un signo aritmético (+ o −), para indicar la pequeña desigualdad en la distribución de la carga.

Esta distribución desigual de carga a lo largo de un enlace químico da lugar a un *dipolo de enlace*, que se representa mediante una flecha en la dirección del

dipolo, con su cabeza dirigida hacia el extremo negativo, y una cruz + en el positivo.



Los momentos dipolares de enlaces individuales se pueden calcular por las electronegatividades de los átomos, y correlacionar con momentos dipolares determinados experimentalmente. Los momentos dipolares se designan con la letra griega my (μ) y se miden en unidades Debye (D).

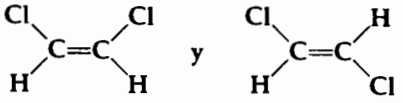


Momento dipolar molecular **Momentos dipolares individuales de cada enlace**

PROBLEMA 1-10 **Prediga la dirección del momento dipolar de cada una de las moléculas siguientes:**

a $CH_3—Br$ **c** $CH_3CH_2—NH_2$
b $(CH_3)_2C=O$ **d** CH_3CCl_3

PROBLEMA 1-11 **Los dos isómeros del 1,2-dicloroeteno se pueden diferenciar por sus momentos dipolares. Uno tiene el valor μ = 1 D y el otro μ = 0 D. Todos los átomos de cada molécula están en el mismo plano. Asigne cada uno de estos valores a la fórmula correspondiente:**



1,2-Dicloroeteno

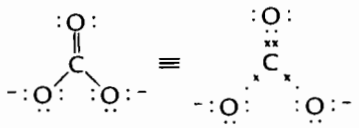
C. Cargas formales

Las fórmulas con las que asignamos las distintas moléculas y especies químicas tienen a menudo cargas eléctricas asociadas a determinados átomos. Estas *cargas formales* pueden correlacionarse con la estructura electrónica considerando los electrones de valencia y los no enlazantes de cada átomo de la fórmula. Las cargas formales pueden asignarse incluso en átomos de moléculas eléctricamente neutras en las que todos los enlaces sean covalentes.

Para calcular la carga formal, los electrones que «pertenecen» a un átomo se comparan con el número de electrones de valencia que tendría el átomo en un estado no enlazado, es decir, el número de su columna en el sistema periódico. El ion cloruro ($:\ddot{Cl}:^-$), por ejemplo, tiene ocho electrones, mientras que un átomo

de cloro tiene sólo siete. El electrón en exceso es responsable de la carga negativa del ion cloruro.

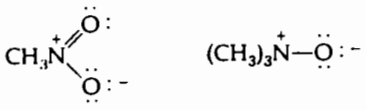
En el cálculo de las cargas formales, los electrones compartidos se reparten por igual entre los dos átomos del enlace. En el ion carbonato (CO_3^{2-}), el átomo de carbono comparte mediante enlaces covalentes un total de ocho electrones. Al carbono le asignamos un electrón por cada uno de los enlaces simples y dos electrones de los cuatro del doble enlace. Podemos representarlo mediante una estructura de Lewis modificada, en la que utilizamos x en vez de puntos para señalar electrones «procedentes» del carbono.



Podemos calcular que la carga del carbono es cero, puesto que los cuatro electrones coinciden con el número de electrones de la capa de valencia del átomo de carbono. El oxígeno unido por un doble enlace tampoco soporta carga alguna, pues posee dos pares de electrones sin enlazar, y dos electrones compartidos con el carbono en el doble enlace. El total de seis electrones coincide con el número de electrones de valencia del átomo de oxígeno.

Cada uno de los oxígenos unidos por enlaces sencillos posee seis electrones sin enlazar, más un electrón en el par enlazante. El total de siete electrones excede en uno del total para un átomo de oxígeno, por lo que a cada átomo se le asigna una carga formal negativa.

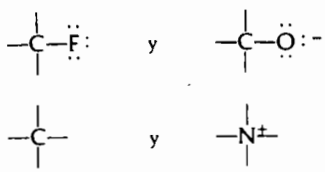
Algunas moléculas orgánicas, aunque eléctricamente neutras, están compuestas en realidad por átomos con cargas formales neutralizadas entre sí. Los grupos nitro y óxido de amina son ejemplos de cargas formales en moléculas neutras, como nitrometano y óxido de trimetilamina.



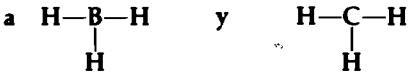
Nitrometano **Oxido de trimetilamina**

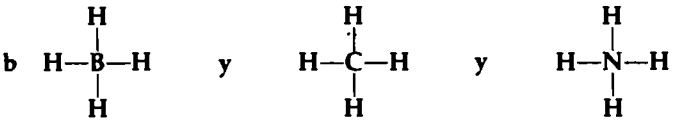
PROBLEMA 1-12 **Explique las cargas formales del nitrometano y del óxido de trimetilamina.**

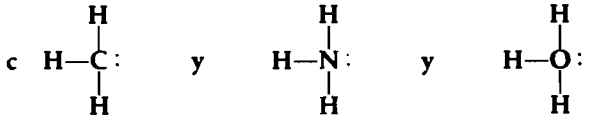
Algunos átomos diferentes pueden poseer la misma configuración electrónica en la capa de valencia, aunque posean distinta carga formal. Tales átomos se denominan *isoelectrónicos*. Un átomo de flúor y el anión del oxígeno son especies isoelectrónicas, del mismo modo que un carbono saturado y un nitrógeno tetracoordinado de un ion amonio.

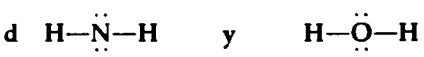


PROBLEMA 1-13 **Calcule la carga formal de cada átomo en los siguientes grupos isoelectrónicos:**

a  y

b 

c 

d 

PROBLEMA 1-14 **Represente una estructura de Lewis completa para cada una de las siguientes moléculas o iones, indicando las cargas formales (ninguna estructura contiene enlaces O-O).**

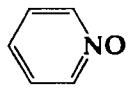
a HCN

b CO_2

c HCO_3^-

d CH_3S^-

e NO_2^-

f 

1-5 REACCIONES CARACTERISTICAS DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS

Las primeras cuestiones que debían ser resueltas en el desarrollo de la química orgánica estaban relacionadas con la constitución de productos naturales aparentemente muy complejos. Los químicos del siglo diecinueve observaron el comportamiento de los compuestos orgánicos y relacionaron los resultados con la estructura molecular.

Al principio del siglo veinte se desarrollaron los conceptos del enlace, y junto a este desarrollo apareció la cuestión de por qué reaccionan los compuestos. Una reacción química se caracteriza por la interacción de una molécula con otra de tal forma que algunos enlaces se rompen y otros se forman. Así se generan nuevas moléculas.

En general, la interacción inicial se origina por la atracción entre un centro de carga negativa de una molécula con un centro de carga positiva de otra. Los cambios se producen por el movimiento de pares de electrones de un lugar a otro. A nivel molecular, la esencia de una reacción química es la *atracción de cargas y el movimiento de electrones.*

Los conceptos de estructura y reactividad se manejan conjuntamente en la interpretación moderna de la química. Nuestro método de estudio de la química orgánica pondrá especial énfasis en los procesos de formación y ruptura de enlaces en el átomo de carbono. Consideraremos estas reacciones químicas más por el tipo de transformaciones que se producen que por la clase de compuestos que sufren los cambios. Los resultados de esta organización conducen a generalizaciones que permiten comprender y predecir el curso de los cambios químicos.

Un estudio detallado de las reacciones orgánicas no puede ser abordado hasta que expliquemos las propiedades características de los compuestos del carbono. Sin embargo, algunos ejemplos sencillos de cada tipo de reacción son introducidos aquí con el fin de ilustrar la dirección en que nos moveremos. Las reacciones se dividen en tres tipos: *adición*, *sustitución* y *eliminación*. Con frecuencia se suelen añadir las transposiciones como un cuarto tipo, pero en realidad en ellas tienen lugar cambios del esqueleto que se producen mediante una o varias reacciones de los tres tipos fundamentales señalados.

A. Adición

Las reacciones de adición tienen lugar en compuestos insaturados. Las moléculas insaturadas son capaces de aceptar átomos o grupos adicionales sin sobrepasar los números de coordinación máximos de sus propios átomos. Los enlaces dobles y triples carbono-carbono, y los dobles carbono-oxígeno son los tipos estructurales más comunes que sufren reacciones de adición.

El bromo y el hidrógeno constituyen dos ejemplos de reactivos que se adicionan a enlaces múltiples. Por lo general, la adición de bromo es una reacción rápida, que se utiliza a menudo como prueba cualitativa de la presencia de enlaces dobles o triples carbono-carbono.

$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 + Br_2 \xrightarrow[\text{Temp. ambiente}]{\text{Disolvente } CCl_4} CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{Br}{|}}{C}H{-}CH_2{-}Br$$

$$CH_3C{\equiv}CH + Br_2 \xrightarrow[\text{Temp. ambiente}]{\text{Disolvente } CCl_4} CH_3\overset{\overset{Br}{|}}{C}{=}CH{-}Br \xrightarrow{Br_2/CCl_4} CH_3\overset{\overset{Br}{|}}{\underset{\underset{Br}{|}}{C}}{-}\overset{\overset{Br}{|}}{C}H{-}Br$$

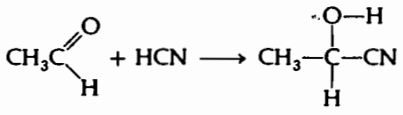
La adición de hidrógeno requiere un catalizador. La determinación cuantitativa del hidrógeno consumido permite conocer el número de enlaces múltiples de una molécula.

$$CH_3CH_2CH{=}CH_2 + H_2 \xrightarrow{\text{Catalizador de Pd}} CH_3CH_2CH_2CH_3$$



También pueden adicionarse a enlaces múltiples reactivos no simétricos.

$$CH_2{=}CH_2 + HCl \longrightarrow H{-}CH_2{-}CH_2{-}Cl$$

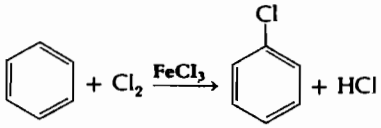


B. Sustitución

Una reacción de sustitución tiene lugar cuando un átomo o un grupo suministrado por un reactivo reemplazan a un átomo o un grupo en la molécula reaccionante. Las sustituciones pueden tener lugar sobre átomos de carbono saturados o insaturados.

$$CH_3CH_2{-}OH + HBr \longrightarrow CH_3CH_2{-}Br + H_2O$$

$$2CH_3CH_2CH_3 + 2Cl_2 \xrightarrow{\text{Luz}} CH_3CH_2CH_2{-}Cl + CH_3\overset{\displaystyle Cl}{\overset{|}{C}}HCH_3 + 2HCl$$

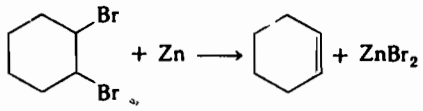


La primera ecuación ilustra un tipo de sustitución muy frecuente sobre átomos de carbono saturados. La segunda es un ejemplo más complejo, en el que dos átomos de hidrógeno distintos del sustrato son reemplazados dando lugar a una mezcla de productos isómeros.

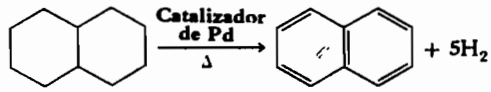
La tercera ecuación es un ejemplo de sustitución sobre átomo de carbono insaturado. En la sección precedente hemos visto ejemplos de adición sobre enlaces insaturados. Estos dos tipos claramente diferenciados de reacciones de los compuestos insaturados ilustran la variedad de reacciones que se pueden producir en moléculas orgánicas muy parecidas. En capítulos posteriores veremos cómo algunas sutilezas estructurales permiten comprender tales diferencias en los mecanismos de las reacciones.

C. Eliminación

Una reacción de eliminación es la inversa de una reacción de adición, sustrayéndose átomos de una molécula con formación de enlaces múltiples o de anillos. La mayoría de eliminaciones implican la pérdida de átomos distintos de carbono.



$$CH_3CH_2CH_2CH_2{-}OH \xrightarrow[\Delta]{H_3PO_4} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + H_2O$$



PROBLEMA 1-15

¿Cómo pueden clasificarse cada una de las siguientes transformaciones: adición, sustitución o eliminación?

a $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{S}(CH_3)_2 + CH_3NH_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2\overset{+}{N}H_2CH_3 + (CH_3)_2S$

b $CH_3CH_2CH_2\overset{+}{S}(CH_3)_2 + OH^- \longrightarrow CH_3CH{=}CH_2 + (CH_3)_2S + H_2O$

c $C_6H_6 + HNO_3 \longrightarrow C_6H_5NO_2 + H_2O$

d $CH_3CH{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow CH_3CHClCH_2Cl$

e $CH_3CH{=}CHCH_2CO_2H \xrightarrow{Calor} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CO_2$

f $CH_3CH{=}CHBr + OH^- \longrightarrow CH_3C{\equiv}CH + H_2O + Br^-$

1-6 OXIDACION Y REDUCCION

La oxidación y la reducción no representan un tipo nuevo de reacciones, sino más bien cambios que pueden acompañar a las reacciones de adición, sustitución y eliminación. Ambos términos nos son familiares por haberlos utilizado en el estudio de la química inorgánica, en donde la «oxidación» y la «reducción» se refieren a la pérdida y ganancia de electrones por un átomo o ion. Al átomo elemental se le asigna el estado de oxidación cero, siendo la ganancia o pérdida de n electrones considerada como un cambio de $\pm n$ en el estado de oxidación. En una transformación inorgánica de reducción-oxidación (redox) en general se produce la transferencia completa de electrones de una especie a otra.

Los compuestos orgánicos también sufren reacciones redox, pero la transferencia de electrones no suele ser completa en el proceso, teniendo lugar un cambio en los enlaces covalentes entre átomos de distinta electronegatividad. Veamos cómo se pueden asignar estados de oxidación a los compuestos orgánicos.

A. Estados de oxidación de las moléculas orgánicas

La determinación de los estados de oxidación de las moléculas orgánicas comienza admitiendo que el carbono elemental se encuentra en un estado de oxidación cero. La formación de un enlace con un átomo más electronegativo que el carbono se denomina oxidación, y con un menos electronegativo que el carbono, reducción. Estas definiciones pueden racionalizarse admitiendo que en estos cambios se

produce una disminución o un aumento de la densidad electrónica sobre el átomo de carbono, respectivamente.

El átomo de carbono en el metano (CH_4) se encuentra en un estado de oxidación de −4. Los cuatro átomos de hidrógeno son menos electronegativos que el átomo de carbono al que están unidos. *La adición de hidrógeno sobre una molécula orgánica se considera siempre como un proceso de reducción.*

En el otro extremo de estado de oxidación tenemos el dióxido de carbono (CO_2), en el cual el átomo de carbono tiene un estado de oxidación de +4. El átomo de carbono tiene cuatro enlaces con el elemento oxígeno más electronegativo (O=C=O). El metano y el dióxido de carbono representan el menor y el mayor de los estados de oxidación del carbono.

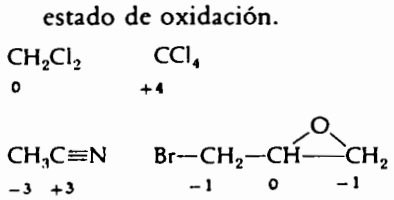
La mayoría de heteroátomos presentes en moléculas orgánicas son más electronegativos que el carbono y son responsables del aumento del estado de oxidación cuando se hallan unidos al carbono. El estado de oxidación de cada carbono en un compuesto puede ser determinado utilizando este criterio de electronegatividad. El método utilizado puede generalizarse de la forma siguiente:

1 El estado de oxidación de un átomo de carbono varía en −1 por cada enlace con un átomo de hidrógeno.

2 El estado de oxidación de un átomo de carbono varía en +1 por cada enlace con un átomo más electronegativo.

3 Los enlaces dobles y triples con un heteroátomo se cuentan dos y tres veces. respectivamente.

4 Los enlaces entre carbonos no se tienen en cuenta en la determinación del estado de oxidación.



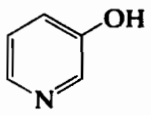
PROBLEMA 1-16 **Calcule el estado de oxidación de cada átomo de carbono en las siguientes moléculas.**

a CH_3OH

b $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

c $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}OH$

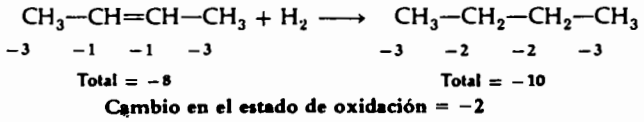
d $CH_3OCH{=}CHC{\equiv}N$

e 

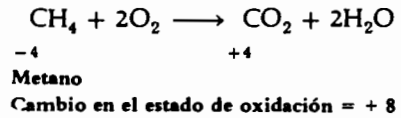
f $HC{\equiv}CNH\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2Cl$

B. Reacciones redox

La hidrogenación, es decir, la adición de hidrógeno sobre un enlace insaturado, es una reducción. Podemos utilizar los criterios anteriores de asignación de estados de oxidación para confirmar dicho cambio.

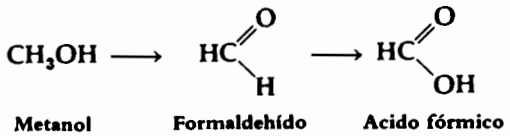


La combustión de hidrocarburos es uno de los procesos más importantes de oxidación de compuestos orgánicos, pues constituye la principal fuente de energía. La combustión del metano (gas natural) representa un cambio de estado de oxidación del carbono de + 8.

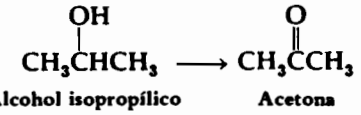


PROBLEMA 1-17

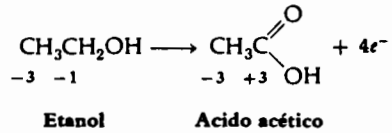
a Calcule el cambio del estado de oxidación del carbono en la conversión de un alcohol (metanol) en un aldehído (formaldehído), y posteriormente en un ácido carboxílico (ácido fórmico). ¿Se trata de un proceso de oxidación o de reducción?

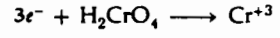


b Haga un cálculo similar para la conversión de alcohol isopropílico en acetona.



Cuando un agente de oxidación inorgánico se utiliza para oxidar un compuesto orgánico, la reacción de oxidación-reducción total puede ser igualada del mismo modo que se igualan los sistemas redox inorgánicos. Por ejemplo, la oxidación de etanol a ácido acético se puede hacer fácilmente con ácido crómico acuoso como agente de oxidación. Las dos semirreacciones son





Las semirreacciones se igualan estequiométricamente mediante agua y protones, acabando de equilibrar los cambios electrónicos totales.

$$3 \times (H_2O + CH_3CH_2OH \longrightarrow CH_3CO_2H + 4H^+ + 4e^-)$$
$$4 \times (3e^- + 8H^+ + CrO_4^{2-} \longrightarrow Cr^{3+} + 4H_2O)$$
$$3CH_3CH_2OH + 20H^+ + 4CrO_4^{2-} \longrightarrow 3CH_3CO_2H + 4Cr^{3+} + 13H_2O$$

PROBLEMA 1-18 **Iguale la ecuación redox de la oxidación de estireno mediante permanganato potásico indicada a continuación**

$$\underset{\text{Estireno}}{C_6H_5CH{=}CH_2} + KMnO_4 \longrightarrow C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}CO_2H + MnO_2$$

1-7 RESUMEN

Las teorías de la química se desarrollaron para explicar los resultados experimentales. A medida que se obtenían nuevos datos, se añadían, modificaban o abandonaban teorías. Aunque la complejidad de las moléculas orgánicas pareció en algún momento abrumadora, fue surgiendo lentamente una imagen unificada de la estructura molecular.

El problema de por qué los átomos forman enlaces unos con otros no quedó resuelto de forma satisfactoria hasta el siglo veinte, aunque las consecuencias del enlace fueron conocidas mucho antes. Lo fundamental de estas ideas, sin embargo, fue la constatación del papel único desempeñado por el átomo de carbono en las consideraciones estructurales, por su capacidad en formar enlaces sencillos o múltiples con otros átomos de carbono. La teoría estructural de la química orgánica resultante permitió a los químicos explicar el gran número de isómeros que pueden corresponder a una única fórmula molecular, así como gran parte de las demás incógnitas relacionadas con las sustancias orgánicas.

El descubrimiento del electrón constituyó la base del desarrollo de las teorías electrónicas del enlace. La idea de los electrones apareados fue fundamental para el concepto del enlace químico.

El descubrimiento de la naturaleza electrónica del enlace químico proporciona una amplia base sobre la que puede ser abordado el estudio de la química orgánica. Las reacciones (la formación y ruptura de enlaces químicos) transcurren por medio de movimientos electrónicos entre los átomos. Una forma moderna de abordar la química de las sustancias orgánicas está basada en los tipos de reacciones que pueden sufrir las moléculas, en lugar de en los tipos estructurales que representan los distintos compuestos. La adición, la sustitución y la eliminación constituyen las tres principales categorías en que se dividen las reacciones orgánicas y sobre las que se basan las principales explicaciones y predicciones.

1-8 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

1-19 Cada uno de los siguientes compuestos fue analizado mediante el método de combustión. Calcule la fórmula empírica en cada caso, utilizando los datos relacionados a continuación. (Un asterisco indica que el elemento no fue determinado.)

Compuesto	Carbono %	Hidrógeno %	Nitrógeno %	Oxígeno %	Otros %
a	52,2	4,38	0,0	*	0,0
b	69,5	7,30	*	23,2	*
c	40,3	6,04	0,0	0,0	Br = 53,7
d	57,8	6,07	16,9	19,3	0,0

1-20 Represente fórmulas estructurales condensadas para todos los isómeros estructurales de cada una de las siguientes fórmulas moleculares:

a C_2H_6S **c** C_4H_8O **e** C_3H_9NO
b C_5H_{12} **d** $C_3H_8O_2$ **f** C_3H_6O

1-21 Ninguna de las siguientes fórmulas moleculares puede representar una molécula neutra en la que las capas electrónicas externas estén completas. ¿Qué es lo incorrecto de cada fórmula?

a C_2H_5 **c** CH_3O **e** C_2H_4Cl
b C_2H_4N **d** CH_5S **f** C_3H_3NCl

1-22 Escriba una estructura de Lewis completa para cada uno de los siguientes compuestos, poniendo especial cuidado en asignar cargas formales, cuando sea apropiado.

a $[CH_3CH_2N(CH_3)_3]^+ Cl^-$ **c** $CH_3{-}C{\equiv}N{-}O$
b $[CH_3{-}C{\equiv}C]^- Na^+$ **d** $[CH_3{-}CH{=}N{-}O]^- Na^+$

1-23 ¿Bajo cuál de los siguientes tipos de reacción cabe clasificar cada una de las siguientes transformaciones: sustitución, adición o eliminación?

a $C_6H_5SH + C_6H_5CH_2Br \longrightarrow C_6H_5SCH_2C_6H_5 + HBr$

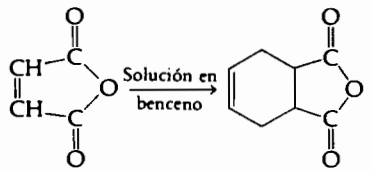
b $Br_2 + CH_2{=}CH_2 \longrightarrow BrCH_2CH_2Br$

c $O_2 + (CH_3)_3CH \xrightarrow[Co\ Br_2]{\text{Catalizador de}} (CH_3)_3C{-}OOH$

d $O{=}C{=}O + C_6H_5Li \longrightarrow C_6H_5\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}Li$

e $H_2O + (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H^+} (CH_3)_3COH$

f $Zn + C_6H_5CHClCHClC_6H_5 \longrightarrow C_6H_5CH{=}CHC_6H_5 + ZnCl_2$

g $CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2 +$  $\xrightarrow[\text{benceno}]{\text{Solución en}}$

h $H_2SO_4 + C_6H_6 \longrightarrow C_6H_5SO_3H + H_2O$

i $HCN + CH_3CHO \xrightarrow{NaOH} CH_3\overset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}HOH$

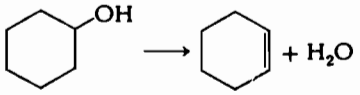
j $C_2H_5OH + CH_2{=}CHCN \xrightarrow{NaOH} C_2H_5OCH_2CH_2CN$

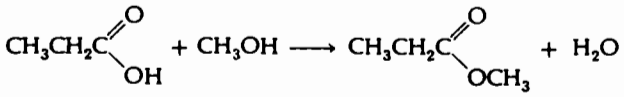
k $CH_3CO_2CH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Fase gaseosa}]{450^\circ} CH_2{=}CH_2 + CH_3CO_2H$

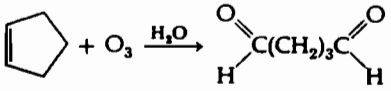
1-24 Calcule el cambio total del estado de oxidación de los átomos de carbono en cada una de las siguientes reacciones:

a $CH_4 + Cl_2 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$

b $CH_3CH_2CH{=}CH_2 + HCl \longrightarrow CH_3CH_2CHClCH_3$

c 

d 

e 

2 CLASIFICACION Y NOMENCLATURA DE LOS COMPUESTOS ORGANICOS. GRUPOS FUNCIONALES

2-1 HIDROCARBUROS

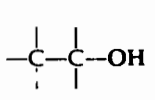
A. Fuentes y aplicaciones. B. Alcanos. Nomenclatura IUPAC. C. Alquenos. D. Alquinos.

2-2 GRUPOS FUNCIONALES

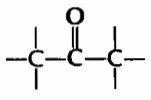
A. Alcoholes, fenoles y tioles. B. Eteres y tioéteres. C. Aminas. D. Compuestos orgánicos halogenados. E. Aldehídos y cetonas. F. Acidos carboxílicos. G. Derivados de los ácidos carboxílicos. H. Orden de prioridad entre grupos funcionales y abreviaturas.

2-3 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

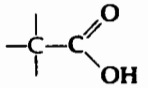
En el capítulo 1 se introdujeron algunas de las reglas fundamentales para representar fórmulas estructurales de las moléculas orgánicas. En el presente capítulo ofrecemos una panorámica de los distintos tipos de compuestos que suelen encontrarse al estudiar la química orgánica. Nos centraremos principalmente en los aspectos estructurales que afectan a átomos de carbono unidos a heteroátomos o a otros carbonos mediante enlaces múltiples. En estos lugares de las moléculas es donde tienen lugar la mayoría de las reacciones químicas, y los designamos *grupos funcionales*.



Grupo hidroxilo de un alcohol



Grupo carbonilo de una cetona



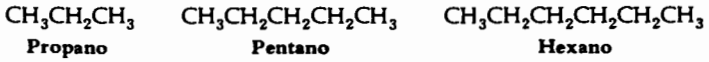
Grupo carboxilo de un ácido carboxílico

A medida que introduzcamos cada uno de los principales grupos funcionales, describiremos algunas de las propiedades físicas que la presencia del mismo confiere al compuesto. Por otra parte, los grupos funcionales revisten gran importancia a la hora de establecer criterios para nombrar los compuestos orgánicos de una forma sistemática. Antes de explorar las reacciones químicas que sufren las sustancias, debemos familiarizarnos con los nombres y las características de los compuestos orgánicos, como parte del lenguaje de la química. Este capítulo resulta, pues, necesariamente amplio, ya que abarca un gran número de compuestos distintos, que habrá que introducir y nombrar. No obstante, un conocimiento completo del material expuesto en este capítulo tan sólo puede conseguirse mediante su uso continuado a lo largo de los demás capítulos del libro.

2-1 HIDROCARBUROS

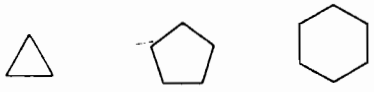
El término «hidrocarburo» se refiere a compuestos formados exclusivamente por átomos de carbono y de hidrógeno. Los hidrocarburos y sus compuestos derivados se pueden en general clasificar en tres grandes categorías.

1 *Hidrocarburos alifáticos*, formados por cadenas de átomos de carbono en las que no hay estructuras cíclicas. Se les denomina, en general, *hidrocarburos de cadena abierta* o *acíclicos*.



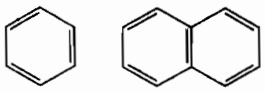
Propano **Pentano** **Hexano**

2 *Hidrocarburos alicíclicos*, o simplemente *cíclicos*, compuestos por átomos de carbono encadenados formando uno o varios anillos.



Ciclopropano **Ciclopentano** **Ciclohexano**

3 *Hidrocarburos aromáticos*, que constituyen un grupo especial de compuestos cíclicos que contienen en general anillos de seis eslabones, en los cuales alternan enlaces sencillos y dobles. Se clasifican, independientemente de los hidrocarburos alifáticos y alicíclicos, por sus propiedades físicas y químicas muy características.



Benceno **Naftaleno**

A. Fuentes y aplicaciones

El petróleo y los gases naturales a él asociados constituyen en la actualidad la principal fuente de hidrocarburos. A medida que las reservas de petróleo se van agotando, sin embargo, cobra creciente interés la posibilidad de convertir parte de las abundantes reservas mundiales de carbón en hidrocarburos utilizables. Asimismo, se ha sugerido que algunas plantas pudieran constituir en el futuro importantes fuentes de hidrocarburos.

El gas natural se halla compuesto principalmente por metano (CH_4). El etano (C_2H_6) y el propano (C_3H_8) representan entre un 5 y un 10 por 100 del total, junto con trazas de hidrocarburos C_4 y C_5. El gas se purifica de sus diversos contaminantes no deseados, y de otras impurezas de peso molecular más elevado, y se utiliza a continuación casi exlusivamente como combustible.

El petróleo líquido es una mezcla compleja, en la que predominan los hidrocarburos saturados. La industria del petróleo emplea procedimientos de extracción y de destilación a gran escala para separar el «crudo» en fracciones de utilidad práctica. Las fracciones líquidas más volátiles son el éter de petróleo (p.eb., 30-60° C) y la ligroína (p.eb., 60-90° C), compuestas principalmente por hidrocarburos de C_5 hasta C_7. La gasolina cubre un amplio rango de compuestos entre C_5 y C_{10} (p.eb., 40-200° C). Las demás fracciones importantes del petróleo son el queroseno (p.eb., 175-325° C, de C_8 a C_{14}), el gasóleo (p.eb., superior a 275° C, de C_{12} a C_{18}), los aceites y grasa lubricantes (por encima de C_{18}), y el asfalto o coque de petróleo.

El rendimiento y la calidad de la gasolina se incrementa mediante procesos conocidos como *isomerización*, *craqueo* y *alquilación*. La isomerización sirve para transformar hidrocarburos lineales en sus isómeros ramificados, que son mejores combustibles. Mediante el craqueo se dividen moléculas de hidrocarburos en fragmentos más pequeños. Finalmente, en las reacciones de alquilación se vuelven a juntar productos seleccionados procedentes del craqueo para producir combustibles para motores, de primera calidad. Estos procesos aumentan el rendimiento del crudo en gasolina a más del doble.

Aunque la principal aplicación de los hidrocarburos es como combustibles, numerosos productos secundarios derivados del craqueo del petróleo se utilizan como materias primas de la industria petroquímica. Las principales materias primas empleadas en la fabricación de productos químicos, medicamentos y polímeros son el etileno (C_2H_4) y el propileno (C_3H_6). La rentabilidad de la conver-

sión del crudo en productos petroquímicos es mucho mayor que la de su uso como combustible. A medida que el suministro de petróleo disminuya, se utilizarán cantidades relativamente mayores en la manufactura de productos químicos, y resultarán económicamente atractivas otras materias combustibles.

B. Alcanos. Nomenclatura IUPAC

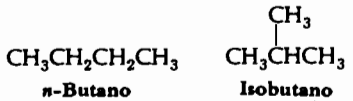
Los *alcanos* son hidrocarburos alifáticos en los cuales cada átomo de carbono está unido a otros cuatro átomos. También se les conoce como *parafinas* o *hidrocarburos saturados*. Ya hemos visto que los hidrocarburos saturados alifáticos tienen como fórmula empírica C_nH_{2n+2} (sec. 1-3*D*). El término *cicloalcano* se utiliza con frecuencia para describir hidrocarburos saturados alicíclicos. Los alcanos monocíclicos tienen como fórmula empírica C_nH_{2n}.

Los alcanos son relativamente estables frente a las reacciones químicas. Aunque algunos procesos industriales a gran escala transcurren mediante reacciones iónicas o por radicales libres sobre alcanos, a elevadas temperaturas o mediante catalizadores, veremos que los hidrocarburos saturados se utilizan, en general, en el laboratorio como disolventes «inertes».

El estado físico de los alcanos está íntimamente relacionado con su peso molecular. Los compuestos de peso molecular bajo son gases y líquidos, mientras que los de peso molecular elevado son sólidos. Por otra parte, los alcanos son sustancias no polares, insolubles en agua y con densidades menores de 1,0 g/ml. En la tabla 2-1 se indican varias propiedades físicas de algunos alcanos y cicloalcanos.

Si se conectan los átomos de carbono de un alcano en una secuencia continua simple, decimos que el alcano es un *hidrocarburo normal*. Este tipo de alcanos se denomina a veces lineal o de cadena recta, aunque tales nombres pueden ser confusos, ya que las cadenas carbonadas se hallan en realidad plegadas y retorcidas, y son lineales tan sólo en nuestras representaciones simbólicas. Una serie de hidrocarburos normales, cuyos términos difieran únicamente en un grupo *metileno* ($—CH_2—$), se denomina *serie homóloga*. En una serie homóloga, a medida que la cadena va creciendo en longitud, también van creciendo de forma regular los puntos de ebullición de los homólogos (tabla 2-1).

Si todos los hidrocarburos saturados fueran alcanos normales, podríamos nombrarlos fácilmente por cualquier método que reflejara el número de carbonos que posee cada uno. Sin embargo, sabemos que los alcanos con más de tres carbonos pueden existir como isómeros estructurales (sec. 1-3*B*). Eso no es un problema cuando se trata de nombrar hidrocarburos de bajo peso molecular. Por ejemplo, los primeros químicos denominaron *butanos* a los dos alcanos con *cuatro carbonos*. La molécula normal (cadena recta) fue llamada butano normal (*n*-butano) y el isómero ramificado isobutano:

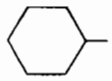


n-Butano **Isobutano**

De la misma forma se asignaron nombres a los *alcanos* C_5 (los *pentanos*). Los dos isómeros conocidos por aquel entonces se denominaron *n*-pentano e isopentano. Sin embargo, la teoría estructural predice la existencia de un tercer isómero C_5.

TABLA 2-1

Propiedades físicas de algunos alcanos y cicloalcanos.

Nombre	Fórmula	p.f. °C	p.eb. °C	Densidad g/ml. 20°
Metano	CH_4	−182	−164	0,466 (−164°)
Etano	CH_3CH_3	−183	−89	0,572 (−108°)
Propano	$CH_3CH_2CH_3$	−190	−42	0,501
Butano	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	−138	1	0,579
2-Metilpropano (Isobutano)	$(CH_3)_2CHCH_3$	−159	−12	0,549
Pentano	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	−130	36	0,626
2-Metilbutano (Isopentano)	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	−160	28	0,620
2,2-Dimetilpropano (Neopentano)	$(CH_3)_4C$	−17	10	0,614
Hexano	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	−95	69	0,660
2-Metilpentano	$(CH_3)_2CH(CH_2)_2CH_3$	−153	60	0,653
3-Metilpentano	$CH_3CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	−118	64	0,665
2,2-Dimetilbutano	$(CH_3)_3CCH_2CH_3$	−100	50	0,649
2,3-Dimetilbutano	$(CH_3)_2CHCH(CH_3)_2$	−129	58	0,662
Heptano	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	−91	98	0,684
Octano	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	−57	126	0,703
Nonano	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	−51	151	0,718
Decano	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	−30	174	0,730
Undecano	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	−26	196	0,740
Eicosano	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	37	343	0,789
Ciclopropano		−128	−33	0,720
Ciclobutano		−50	12	0.720
Ciclopentano		−94	49	0,746
Ciclohexano		7	81	0,779
Metilciclopentano		−142	72	0,749
Cicloheptano		−12	118	0,810
Metilciclohexano		−126	100	0,769
Ciclooctano		14	149	0,835

Cuando finalmente pudo ser aislado, este tercer isómero fue denominado neopentano (el «nuevo» pentano).

$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_3$	$(CH_3)_2CHCH_2CH_3$	$(CH_3)_4C$
***n*-Pentano**	**Isopentano**	**Neopentano**

Lógicamente, el número de isómeros potenciales crece muy rápidamente a medida que se incrementa el número de átomos de carbono, y este sistema tan simplificado de nomenclatura no puede extenderse a moléculas más complejas. De hecho, fue, y aún hoy en día sigue siendo, una práctica común entre los químicos el dar a los compuestos nombres que tienen poca relación con una información estructural. A veces los nombres pueden reflejar el origen de la sustancia (por ejemplo, el ácido fórmico, que quiere decir el ácido de las hormigas), su método de preparación (por ejemplo, dicloruro de etileno), o el nombre de alguna persona (por ejemplo, se dice que el nombre del ácido barbitúrico quiso perpetuar el nombre de una tal Bárbara). Las tendencias de algunos químicos a demostrar su educación clásica, nombrando los compuestos que descubrían con raíces latinas o griegas, no contribuyeron a disminuir la confusión. Aunque un sistema así de nomenclatura tenía un cierto encanto, era completamente inmanejable a medida que se incrementaba el número de compuestos.

El desarrollo de la teoría estructural de la química orgánica aportó la base para un nuevo sistema de nomenclatura. Muchos nombres basados en las relaciones estructurales fueron introducidos hacia la mitad del siglo diecinueve. Con frecuencia, sin embargo, fue necesario utilizar nombres vulgares para poder discutir sobre compuestos nuevos de estructura desconocida. Por otra parte, se hizo evidente que podían asignarse varios nombres sistemáticos a la mayoría de compuestos, dada la multiplicidad de las relaciones estructurales.

Una solución obvia a este problema era la de dar reglas para la nomenclatura sistemática de los compuestos, que fueran utilizadas por todos los químicos. En 1889, el Congreso Internacional de Química nombró una comisión que formulara dichas reglas.

En 1892 se aprobó en Ginebra un informe definitivo que, si bien contenía numerosa información, era claramente incompleto. El trabajo sistemático sobre nomenclatura no fue reemprendido hasta que el proyecto pasó a depender de la Unión Internacional de Química (IUC) en 1919. El primer informe de la comisión nombrada por la IUC fue realizado en 1930 (Reglas de Lieja). En 1947, una nueva Comisión de Nomenclatura fue nombrada por la Unión, que entretanto se había transformado en la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC), y desde entonces ha venido emitiendo informes periódicamente.

Muchos de los problemas de la nomenclatura arrancan de razones no evidentes de inmediato. Por ejemplo, la química orgánica la realizan y discuten sobre ella gentes que utilizan diversos lenguajes y alfabetos. Con buen criterio, las comisiones de nomenclatura han frenado la tendencia a eliminar de los sistemas todos los nombres vulgares. La utilización cuidadosa de tales nombres comunes aporta un conjunto de nombres de sistemas básicos, de los cuales se pueden derivar numerosos nombres de compuestos relacionados.

Uno de los principales problemas de la nomenclatura es que los nombres puedan ser utilizados con fines diversos. Los mejores nombres para la preparación de tablas de datos bibliográficos pueden resultar muy engorrosos si se utilizan

repetidamente en otros tipos de información, como publicaciones de investigación o libros. Análogamente, algunos nombres que pueden ser aceptables para un libro de texto pueden resultar poco gráficos o muy largos si se emplean en clase o en conversación.

De entre los diversos sistemas de nomenclatura utilizados por los químicos, describiremos brevemente el sistema de nomenclatura de la IUPAC, que proporciona un método lógico para la designación y la representación de las moléculas orgánicas. En sucesivas partes del texto haremos referencia a nombres comunes y a otros sistemas de nombrar sustancias orgánicas.

El criterio básico para nombrar una estructura por el sistema IUPAC es elegir el *nombre fundamental*.

En los hidrocarburos alifáticos, la base del nombre fundamental es la cadena continua más larga de átomos de carbono.

El nombre fundamental se forma a partir de una raíz de origen griego que indica el *número de átomos* de la cadena más larga. Por ejemplo, una secuencia de *cinco átomos* se nombra utilizando el prefijo *pent-*, mientras que una de *diez átomos* se nombra mediante el prefijo *dec-*.

TABLA 2-2

Raíces y nombres relacionados de los alcanos *normales*.

Número de átomos de carbono en la cadena más larga	Raíz	Alcano normal	
		Fórmula condensada	Nombre
1	met-	CH_4	Metano
2	et-	CH_3CH_3	Etano
3	prop-	$CH_3CH_2CH_3$	Propano
4	but-	$CH_3(CH_2)_2CH_3$	Butano
5	pent-	$CH_3(CH_2)_3CH_3$	Pentano
6	hex-	$CH_3(CH_2)_4CH_3$	Hexano
7	hept-	$CH_3(CH_2)_5CH_3$	Heptano
8	oct-	$CH_3(CH_2)_6CH_3$	Octano
9	non-	$CH_3(CH_2)_7CH_3$	Nonano
10	dec-	$CH_3(CH_2)_8CH_3$	Decano
11	undec-	$CH_3(CH_2)_9CH_3$	Undecano
12	dodec-	$CH_3(CH_2)_{10}CH_3$	Dodecano
13	tridec-	$CH_3(CH_2)_{11}CH_3$	Tridecano
14	tetradec-	$CH_3(CH_2)_{12}CH_3$	Tetradecano
15	pentadec-	$CH_3(CH_2)_{13}CH_3$	Pentadecano
16	hexadec-	$CH_3(CH_2)_{14}CH_3$	Hexadecano
17	heptadec-	$CH_3(CH_2)_{15}CH_3$	Heptadecano
18	octadec-	$CH_3(CH_2)_{16}CH_3$	Octadecano
19	nonadec-	$CH_3(CH_2)_{17}CH_3$	Nonadecano
20	eicos-	$CH_3(CH_2)_{18}CH_3$	Eicosano

Para completar el nombre fundamental de un alcano se añade a la raíz la terminación -ano.

El nombre de un alcano *normal* corresponde al de su nombre fundamental. Las raíces y nombres correspondientes de los alcanos *normales* se relacionan en la tabla 2-2.

Sobre el nombre fundamental del hidrocarburo *normal* derivado de la cadena más larga de átomos de carbono se basa el resto de la nomenclatura.

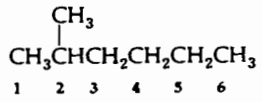
El prefijo ciclo-, colocado inmediatamente antes del nombre fundamental, indica que la estructura es cíclica.

Por ejemplo, un alcano con un anillo fundamental C_6 se nombra como ciclohexano.

Para designar la estructura de grupos en cadenas laterales unidas a la cadena princial se utiliza un prefijo secundario. Las cadenas laterales de tipo hidrocarburo se nombran a partir del prefijo o radical apropiado, con la terminación -ilo (o -il, al nombrar todo el compuesto).

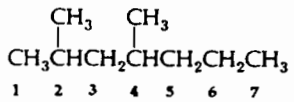
Un grupo CH_3- unido a la cadena principal se denomina metilo, un grupo CH_2CH_3, etilo, y así sucesivamente. El término genérico utilizado para designar una cadena de hidrocarburo unida al principal es el de *alquilo*.

La posición de unión de una cadena lateral se indica numerando la cadena principal de forma que el sustituyente quede conectado al número más pequeño posible. Dicho número se coloca inmediatamente delante del nombre del sustituyente. Por convención, los números y las palabras se separan mediante un guión, y las palabras se escriben sin separación entre ellas.



2-Metilhexano

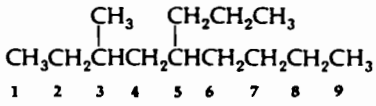
La existencia de varios grupos iguales se indica mediante el apropiado prefijo griego, por ejemplo, di- para dos, tri- para tres, etc.



2,4-Dimetilheptano
(*no* 4,6-Dimetilheptano)

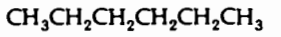
Cuando dos o más grupos se hallan unidos a la cadena principal, sus nombres se colocan en orden alfabético al nombrar el compuesto.

(Las reglas de la IUPAC son flexibles en este punto, ya que según el idioma utilizado pueden resultar ordenaciones alfabéticas distintas para los mismos grupos.)



3-Metil-5-propilnonano

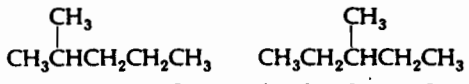
Examinemos ahora el nombre de una serie de hidrocarburos de acuerdo con las reglas de la IUPAC. Consideremos los cinco isómeros del hexano, C_6H_{14}. Sólo un isómero, el *normal* o de cadena lineal, tiene un nombre fundamental derivado de la totalidad de seis átomos de carbono.



Hexano

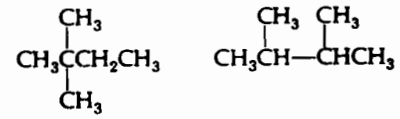
Dos de los isómeros tienen nombres fundamentales derivados de una cadena principal de cinco átomos de carbono, es decir, de un pentano. El sexto carbono (como grupo metilo) debe ser conectado a un carbono de la estructura del pentano. Si la unión se realiza en cualquiera de los extremos de la cadena de C_5, volveremos a tener una estructura de hexano. Recordemos que nuestra fórmula bidimensional determina la secuencia de enlaces de los átomos de la estructura. Da lo mismo que los átomos se escriban de forma lineal o en zigzag por toda la página.

El grupo metilo puede ser unido a los carbonos números dos, tres o cuatro. Pero tanto en la posición dos como en la cuatro representará la misma molécula. De acuerdo con la regla de la IUPAC que indica que los sustituyentes deben llevar los números más pequeños posible, llegaremos al 2-metilpentano. El otro isómero será el 3-metilpentano.



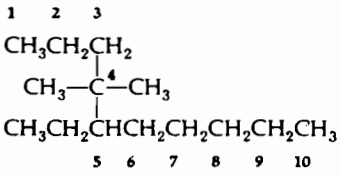
2-Metilpentano **3-Metilpentano**

Los dos isómeros que quedan se nombran como butanos. Los dos grupos metilo pueden estar conectados al mismo carbono o a carbonos distintos de la fórmula principal. Las dos únicas posibilidades son 2,2-dimetilbutano y 2,3-dimetilbutano. Aquí podemos ver las reglas de que cada sustituyente debe ser designado mediante un número en la cadena principal (por ejemplo, 2,2-dimetil-, no 2-dimetil-) y que los números se separan entre sí mediante comas.



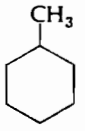
2,2-Dimetilbutano **2,3-Dimetilbutano**

Es importante examinar cuidadosamente una fórmula estructural antes de proponer el nombre fundamental. Debe utilizarse la cadena continua más larga, independientemente de como esté escrita la fórmula en el papel. El compuesto del ejemplo siguiente se nombra como decano, aunque parezca un octano tal como está representado. Señalemos que los nombres de los sustituyentes se colocan en orden alfabético con independencia de su designación numérica o de su prefijo.



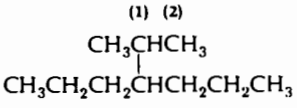
5-Etil-4,4-dimetildecano

Los alcanos cíclicos alquil-sustituidos se nombran en general como cicloalcanos y no como cicloalquil derivados de un hidrocarburo no cíclico.



Metilciclohexano
(*no* Ciclohexilmetano)

Cuando una cadena lateral posee a su vez sustituyentes, éstos se designan numerando la cadena lateral comenzando *por el punto de unión a la cadena principal*. El nombre de la cadena lateral se coloca entre paréntesis en el nombre total, y el número que indica su posición *sobre la cadena principal* delante del paréntesis. El sistema IUPAC ha mantenido algunos de los nombres antiguos de grupos ramificados. Mientras no estén a su vez sustituidos, pueden ser utilizados (tabla 2-3).



4-(1-Metiletil)heptano
o
4-Isopropilheptano

TABLA 2-3

Nombres aceptados por la IUPAC para sustituyentes alquílicos ramificados.	Isopropil	$(CH_3)_2CH-$	Neopentil	$(CH_3)_3CCH_2-$
	Isobutil	$(CH_3)_2CHCH_2-$		
	sec-Butil	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}H-$	*terc*-Pentil	$CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{C}}-$
	terc-Butil	$(CH_3)_3C-$	Isohexil	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2CH_2-$
	Isopentil	$(CH_3)_2CHCH_2CH_2-$		

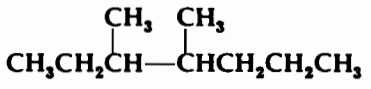
PROBLEMA 2-1

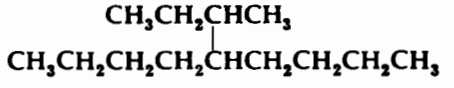
Escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

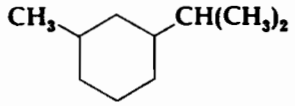
a 2,3,4-Trimetilhexano
b 2,2,3,3-Tetrametilpentano
c 3-Etil-5,5-dimetilheptano
d 3-Etilpentano
e 10-(1-Metilpentil)eicosano
f 1-Etil-3-metilciclohexano

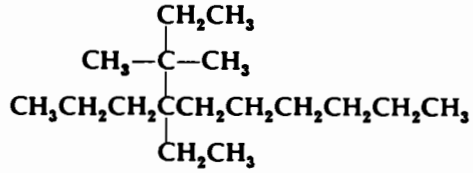
g 1-Etil-3-metilciclopentano
h 2-Metilbutano
i 2,7,8-Trimetildecano
j 3,4,4,5-Tetrametilheptano
k 2,3,5-Trimetil-4-propilheptano
l 3-Ciclopropil-5-propilnonano

PROBLEMA 2-2 Indique el nombre IUPAC de cada uno de los siguientes compuestos:

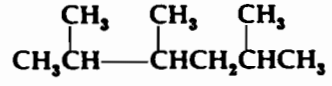
a 

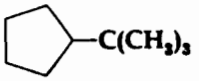
b 

c 

d 

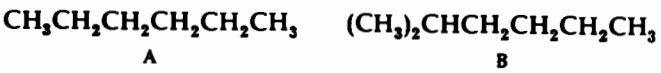
e 

f 

g 

h $[(CH_3)_2CH]_4C$

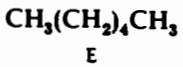
PROBLEMA 2-3 Indique las letras de las estructuras, fórmulas o nombres siguientes que representan isómeros entre sí:


A

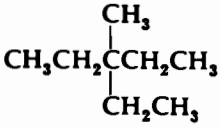
B

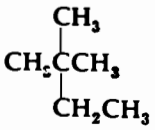
C_6H_{14}
C

2,2-Dimetilbutano
D


E


F


G


H

C. Alquenos

Los *alquenos* y los *cicloalquenos* son hidrocarburos que poseen uno o más *dobles enlaces carbono-carbono*. Tales compuestos se denominan *insaturados*, pues no contienen el número máximo de átomos que cada carbono es capaz de acomodar. A menudo a los alquenos se les denomina *olefinas*, término antiguo derivado del hecho de que el cloro se adiciona al etileno gaseoso (C_2H_4), dando un producto oleoso.

PROBLEMA 2-4

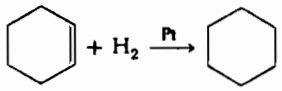
a ¿Cuál es la fórmula empírica general de un alqueno acíclico con un doble enlace?

b ¿Cuál es la fórmula empírica general de un cicloalqueno con un doble enlace? ¿Cuál es el índice de deficiencia de hidrógeno para un alqueno así?

Las propiedades físicas de los alquenos se hallan muy relacionadas con las de los correspondientes alcanos. Los alquenos de bajo peso molecular de importancia en la industria petroquímica son gases. La mayoría de alquenos corrientes que se encuentran en los laboratorios químicos son líquidos de olor picante. Como los alcanos, son compuestos relativamente apolares e insolubles en agua. Las propiedades físicas de algunos alquenos y cicloalquenos se recogen en la tabla 2-4.

Los alquenos son reactivos importantes en el laboratorio y la industria. El doble enlace carbono-carbono constituye una unión insaturada a la que pueden adicionarse numerosos reactivos. La cloración y la hidrogenación son dos de las reacciones de adición típicas de los alquenos.

$$H_2C{=}CH_2 + Cl_2 \longrightarrow H_2\overset{Cl}{C}{-}\overset{Cl}{C}H_2 \qquad \text{Cloración}$$



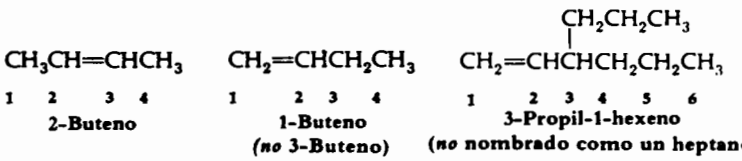
Hidrogenación

En estos dos ejemplos de reacciones de adición los enlaces dobles carbono-carbono son los grupos funcionales de los reactivos. En la sección 2-2 veremos que la mayoría de grupos funcionales de interés en química orgánica contienen enlaces entre el carbono y uno o más heteroátomos.

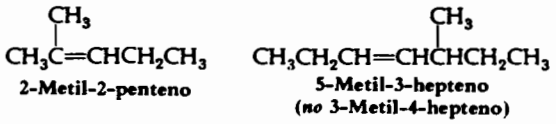
El nombre fundamental de un alqueno se forma con un prefijo al que se añade la terminación *-eno*. Las reglas de nomenclatura de la IUPAC para los alquenos son similares a las de los alcanos.

La cadena continua más larga de átomos de carbono *que contenga el doble enlace* se toma como base para el nombre fundamental del alqueno.

La posición del doble enlace se indica numerando la cadena principal desde el extremo que dé al doble enlace el número más pequeño posible.



El nombre fundamental proporciona el criterio de numeración de los átomos en el sistema IUPAC, incluso si los sustituyentes deben recibir por ello números elevados. Por ejemplo, el 5-metil-3-hepteno *no* se nombra como 3-metil-4-hepteno.



Cuando un compuesto es nombrado como un cicloalqueno, la numeración comienza por un carbono del doble enlace y tiene lugar por todo el anillo, de

TABLA 2-4

Propiedades físicas de algunos alquenos y cicloalquenos

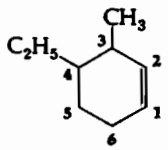
Nombre	Fórmula	p.f. °C	p.eb. °C	Densidad g/ml 20°
Eteno (etileno)	$CH_2{=}CH_2$	−169	−104	0,384
Propeno (propileno)	$CH_2{=}CHCH_3$	−185	−48	0,519
1-Buteno (butileno)	$CH_2{=}CHCH_2CH_3$	−185	−6,3	0,595
(*Z*)-2-Butano (cis)*	$Z\text{-}CH_3CH{=}CHCH_3$	−139	4	0,621
(*E*)-2-Butano (trans)*	$E\text{-}CH_3CH{=}CHCH_3$	−105	1	0,604
2-Metilpropeno (isobutileno)	$CH_2{=}C(CH_3)_2$	−140	−7	0,594
1-Penteno	$CH_2{=}CH(CH_2)_2CH_3$	−138	30	0,641
(*Z*)-2-Penteno (cis)*	$Z\text{-}CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$	−151	37	0,655
(*E*)-2-Penteno (trans)*	$E\text{-}CH_3CH{=}CHCH_2CH_3$	−136	36	0,648
Ciclopenteno		−135	44	0,772
1,3-Ciclopentadieno		−97	40	0,802
1-Hexeno	$CH_2{=}CH(CH_2)_3CH_3$	−140	64	0,673
Ciclohexeno		−104	83	0,810
1-Hepteno	$CH_2{=}CH(CH_2)_4CH_3$	−119	93	0,698
1-Octeno	$CH_2{=}CH(CH_2)_5CH_3$	−102	121	0,715
1-Noneno	$CH_2{=}CH(CH_2)_6CH_3$	−81	146	0,730
1-Deceno	$CH_2{=}CH(CH_2)_7CH_3$	−66	171	0,741

* Los términos *Z*, *E*, cis y trans serán definidos en la sección 4-1.

forma que los dos átomos del doble enlace queden correlativos. No es necesario utilizar el número -1- para indicar la posición del doble enlace



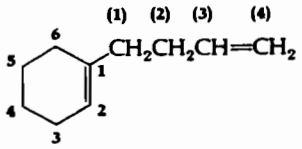
3-Metilciclopenteno
(*no* 2-Metilciclopenteno)



4-Etil-3-metilciclohexeno
(*no* 3-Etil-2-metilciclohexeno)

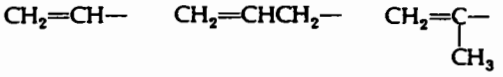
Si la cadena lateral posee un doble enlace carbono-carbono, su nombre como sustituyente lleva la terminación *-enilo*. El «eno» del nombre de la cadena lateral se mantiene para indicar la presencia de un doble enlace, pero la o final se

reemplaza por -il para indicar que se trata de un sustituyente. La cadena lateral se numera *desde el punto de unión con la cadena principal.*



1-(3-Butenil)ciclohexeno

Tres grupos insaturados pueden mantenerse con nombres vulgares cuando se hallan en cadenas laterales.



Vinilo **Alilo** **Isopropenilo**

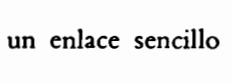
PROBLEMA 2-5 **Indique nombres sistemáticos (IUPAC) para los grupos**

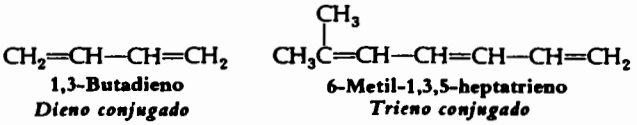
a Vinilo

b Alilo

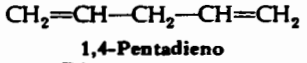
c Isopropenilo

Varios de los compuestos orgánicos más importantes poseen dos o más dobles enlaces. Los hidrocarburos doblemente insaturados se denominan *dienos*. Los que poseen tres dobles enlaces, *trienos*, y así sucesivamente. Los hidrocarburos insaturados con múltiples enlaces dobles reciben el nombre general de *polienos*.

Los dienos en los que los dos dobles enlaces están separados únicamente por un enlace sencillo  constituyen un grupo de compuestos de gran importancia. Se conocen como dienos *conjugados*, y poseen propiedades químicas que los distinguen de los alquenos simples (cap. 12). Un prominente miembro de este grupo es el 1,3-butadieno (llamado corrientemente butadieno). Cuando los dobles enlaces de los dienos y los polienos se hallan separados por más de un enlace sencillo, no están conjugados y son químicamente similares a los alquenos sencillos.



1,3-Butadieno **6-Metil-1,3,5-heptatrieno**
Dieno conjugado ***Trieno conjugado***



1,4-Pentadieno
Dieno no conjugado

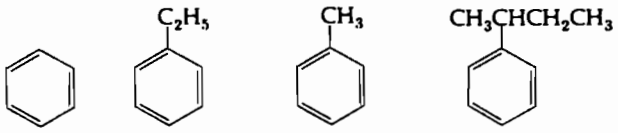
Los compuestos en los que un átomo de carbono se encuentra unido a otros dos átomos de carbono mediante dobles enlaces $\left(\diagup C{=}C{=}C \diagdown \right)$ se denominan *alenos*, ya que aleno es el nombre vulgar del primer término de la serie ($CH_2{=}C{=}CH_2$). Los alenos no son frecuentes, pues son difíciles de preparar y relativamente reactivos.

PROBLEMA 2-6 **Escriba la fórmula estructural de cada uno de los siguientes compuestos:**

a 2,4,4-Trimetil-2-penteno
b 1,5-Hexadieno
c 3-Etil-1-hexeno
d 2-Metil-1-buteno
e 1,2-Dimetilciclobuteno
f 2,4-Dimetil-4-etil-1-hepteno

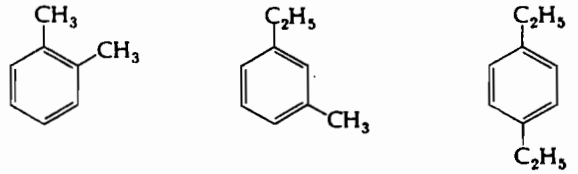
Los *hidrocarburos aromáticos* constituyen un tipo de polienos claramente diferenciados del resto de los alquenos. Se clasifican en general como *arenos*. La mayoría se hallan emparentados con el carbociclo conjugado de seis eslabones denominado benceno. Sus propiedades químicas están relacionadas con un tipo especial de conjugación conocido como *aromaticidad* (sec. 13-1). La tabla 2-5 indica las propiedades físicas de algunos hidrocarburos aromáticos.

Los compuestos aromáticos se nombran como derivados del benceno o de estructuras relacionadas.



Benceno **Etilbenceno** **Metilbenceno** (Tolueno) ***sec*-Butilbenceno**

Cuando en un anillo de benceno existen dos sustituyentes, sus posiciones se indican numerando o, más frecuentemente, mediante los prefijos *orto (o)*, *meta (m)*, o *para (p)*. El prefijo *orto* indica que los sustituyentes se encuentran en una relación 1,2; *meta* y *para* representan relaciones 1,3 y 1,4, respectivamente. Al numerar, se prescinde de las posiciones de los dobles enlaces del anillo.



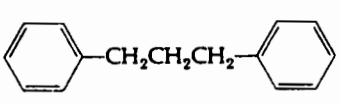
1,2-Dimetilbenceno (*o*-Dimetilbenceno) **1-Etil-3-metilbenceno** (*m*-Etilmetilbenceno) **1,4-Dietilbenceno** (*p*-Dietilbenceno)

El sustituyente derivado del benceno al eliminar conceptualmente un hidrógeno (C_6H_5-) se denomina *fenilo*, no bencilo. (El sustituyente bencilo es $C_6H_5CH_2$-.)

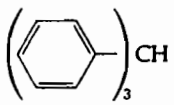
TABLA 2-5

Propiedades físicas de los hidrocarburos aromáticos.

Nombre	Fórmula	p.f. °C	p.eb. °C
Benceno	C_6H_6	6	80
Metilbenceno (Tolueno)	$C_6H_5CH_3$	−95	111
1,2-Dimetilbenceno (*o*-Xileno)	1,2-$C_6H_4(CH_3)_2$	−25	144
1,3-Dimetilbenceno (*m*-Xileno)	1,3-$C_6H_4(CH_3)_2$	−48	139
1,4-Dimetilbenceno (*p*-Xileno)	1,4-$C_6H_4(CH_3)_2$	13	138
1,2,3-Trimetilbenceno (Hemimeliteno)	1,2,3-$C_6H_3(CH_3)_3$	−25	176
1,2,4-Trimetilbenceno (Pseudocumeno)	1,2,4-$C_6H_3(CH_3)_3$	−44	169
1,3,5-Trimetilbenceno (Mesitileno)	1,3,5-$C_6H_3(CH_3)_3$	−45	165
1,2,3,4-Tetrametilbenceno (Preniteno)	1,2,3,4-$C_6H_2(CH_3)_4$	−6	205
1,2,3,5-Tetrametilbenceno (Isodureno)	1,2,3,5-$C_6H_2(CH_3)_4$	−24	198
1,2,4,5-Tetrametilbenceno (Dureno)	1,2,4,5-$C_6H_2(CH_3)_4$	79	197
Pentametilbenzeno	$C_6H(CH_3)_5$	54	232
Hexametilbenceno	$C_6(CH_3)_6$	166	265
Etilbenceno	$C_6H_5C_2H_5$	−95	136
Propilbenceno	$C_6H_5CH_2CH_2CH_3$	−99	159
Isopropilbenceno (Cumeno)	$C_6H_5CH(CH_3)_2$	−96	152
Fenilbenceno (Bifenilo)	$C_6H_5C_6H_5$	71	256
Difenilmetano	$(C_6H_5)_2CH_2$	25	264
Trifenilmetano	$(C_6H_5)_3CH$	94	359

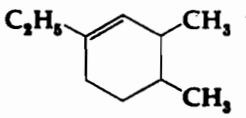


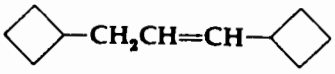
1,3-Difenilpropano

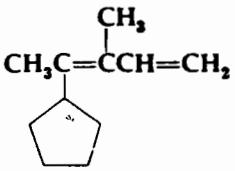


Trifenilmetano

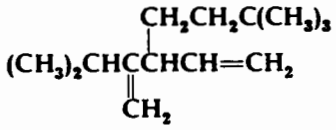
PROBLEMA 2-7 **Proponga un nombre de acuerdo con las normas de la IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos:**

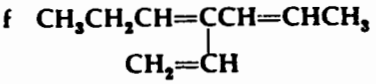
a 

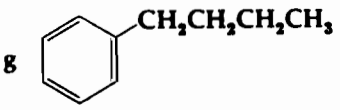
b 

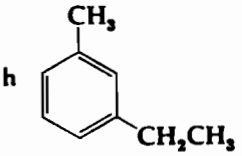
c 

d $(CH_3)_3CCH{=}CHC(CH_3)_3$

e 

f 

g 

h 

D. Alquinos

Los *alquinos* son hidrocarburos insaturados que poseen uno o varios triples enlaces carbono-carbono. El más simple de entre ellos es el importante gas acetileno (C_2H_2). Con frecuencia los alquinos se denominan acetilenos, nombre no sistemático.

Las propiedades físicas de los alquinos son similares a las de los alquenos y los alcanos (tabla 2-6). Dichos compuestos insaturados sufren reacciones de adición similares a las de los alquenos. La hidrogenación de los alquinos produce alquenos y alcanos.

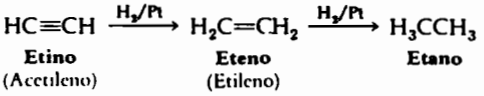


TABLA 2-6

Propiedades físicas de los alquinos.

Nombre	Fórmula	p.f. °C	p.eb. °C	Densidad g/ml 20°
Etileno (Acetileno)	$HC{\equiv}CH$	−81	−84	0,625 (−82°)
Propino	$HC{\equiv}CCH_3$	−102	−23	0,706 (−50°)
1-Butino	$HC{\equiv}CCH_2CH_3$	−126	8	0,678 (0°)
2-Butino	$CH_3C{\equiv}CCH_3$	−32	27	0,691
1-Pentino	$HC{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	−90	40	0,690
2-Pentino	$CH_3C{\equiv}CCH_2CH_3$	−101	56	0,712
1-Hexino	$HC{\equiv}C(CH_2)_3CH_3$	−132	71	0,716
2-Hexino	$CH_3C{\equiv}C(CH_2)_2CH_3$	−90	84	0,731
3-Hexino	$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3$	−103	82	0,723
1-Heptino	$HC{\equiv}C(CH_2)_4CH_3$	−81	100	0,733
1-Octino	$HC{\equiv}C(CH_2)_5CH_3$	−79	125	0,746
1-Nonino	$HC{\equiv}C(CH_2)_6CH_3$	−50	151	0,757
1-Decino	$HC{\equiv}C(CH_2)_7CH_3$	−36	174	0,766

La cadena carbonada más larga que contenga el triple enlace se elige como base del nombre fundamental del alquino. La terminación *-ino* se añade a la raíz numérica.

$CH_3C{\equiv}CCH_3$ $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}CH$

2-Butino **4-Metil-1-pentino**

Si en la cadena principal existen tanto dobles como triples enlaces, la terminación pasa a ser *-enino*. La numeración se hace de forma que los números de los enlaces dobles y triples sean lo más bajos posible, sin tener en cuenta si el número más bajo corresponde a *-eno* o a *-ino*. Cuando ambas alternativas llevan a los mismos números, la prioridad del número más bajo se da al *-eno*.

$HC{\equiv}CCH{=}CHCH_3$ $HC{\equiv}CCH_2CH{=}CH_2$

3-Penten-1-ino **1-Penten-4-ino**
(*no* 2-Penten-4-ino) **(*no* 4-Penten-1-ino)**

PROBLEMA 2-8

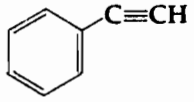
Indique el nombre IUPAC de cada uno de los compuestos siguientes:

a $HC{\equiv}C{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH_2$

b $(CH_3)_2CHC{\equiv}CCH_3$

c $CH_3C{\equiv}CC{\equiv}CC{\equiv}CCH_3$

d



2-2 GRUPOS FUNCIONALES

En la sección precedente hemos visto cómo los enlaces dobles y triples de los alquenos y alquinos son a menudo las posiciones sobre las que tienen lugar las reacciones químicas. Sin embargo, la mayoría de grupos funcionales presentes en las moléculas orgánicas contienen carbonos unidos a distintos heteroátomos. Una amplia variedad de reacciones químicas pueden tener lugar sobre el carbono o los heteroátomos de dichos grupos. Veremos que la mayoría de las reacciones son las transformaciones de un grupo funcional en ocho.

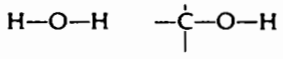
El resto de este capítulo está dedicado a la introducción de clases generales de compuestos que contengan grupos funcionales de importancia en química orgánica. Consideraremos brevemente sus propiedades y usos, así como su nomenclatura.

A. Alcoholes, fenoles y tioles

Los alcoholes son probablemente los compuestos orgánicos más familiares a los estudiantes. El alcohol etílico (C_2H_5OH) se conoce y ha sido utilizado desde la antigüedad, por tratarse del producto de la fermentación anaeróbica de los carbohidratos de las plantas. Se utiliza ampliamente en el hogar como disolvente de diversos medicamentos (tinturas) y cosméticos, y es el «alcohol» de las bebidas alcohólicas. El alcohol isopropílico [$(CH_3)_2CHOH$] se utiliza bastante como antiséptico, en solución al 70 por 100, por sus propiedades antibacterianas. El alcohol metílico (CH_3OH), el alcohol de peso molecular más bajo, es utilizado

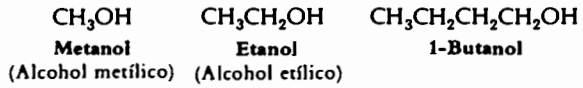
ampliamente como disolvente industrial. Los tres alcoholes citados son importantes intermedios en la síntesis de compuestos orgánicos.

La porción funcional de un alcohol es el grupo hidroxilo unido a un grupo alquilo. Un alcohol puede ser considerado como un derivado del agua por sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de carbono de una molécula orgánica. Muchas de las propiedades de los alcoholes de bajo peso molecular son similares a las del agua.

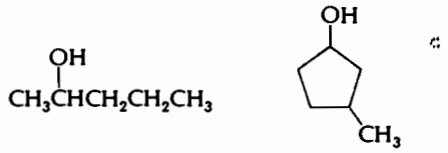


Agua ***Un alcohol***

Los alcoholes se denominan mediante el sufijo *-ol* en el sistema de nomenclatura de la IUPAC. La cadena continua más larga *sobre la que esté unido el grupo hidroxilo* se toma como cadena principal. La *o* final del nombre del correspondiente hidrocarburo se reemplaza por el sufijo *-ol*. La numeración de nuevo tiene lugar *por un extremo* de la cadena principal, de forma que el *grupo hidroxilo reciba el número más pequeño posible*.

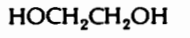


Metanol (Alcohol metílico) **Etanol** (Alcohol etílico) **1-Butanol**



2-Pentanol **3-Metilciclopentanol**

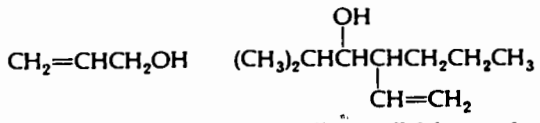
Los compuestos que contienen dos, tres o más grupos hidroxilos se denominan *polioles*, como *-dioles*, *-trioles*, etc. Los 1,2-dioles se denominan corrientemente *glicoles*. El etilenglicol es un importante producto industrial utilizado como anticongelante.



1,2-Etanodiol (Etilenglicol)

En el nombre IUPAC del etilenglicol, 1,2-etanodiol, se mantiene la *o* del nombre del hidrocarburo porque el sufijo -diol no comienza por una vocal. Hallaremos también otros ejemplos de nomenclatura en los que se añade o suprime una letra para facilitar la pronunciación.

Cuando un compuesto contiene más de un grupo funcional, hay que decidir qué grupo se elige para el nombre fundamental. La nomenclatura de la IUPAC designa un orden de prioridad para los grupos funcionales (sec. 2-2*H*). Los alcoholes, por ejemplo, tienen prioridad sobre los alquenos. El nombre fundamental y la numeración se elegirán, por tanto, de forma que el grupo hidroxilo reciba el número más bajo, prescindiendo de que el doble enlace forme o no parte de la cadena principal. Si en la molécula existe otro grupo funcional con prioridad sobre el alcohol, el grupo hidroxilo se nombra como el sustituyente *hidroxi*.

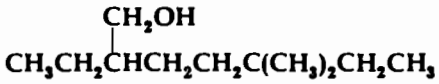


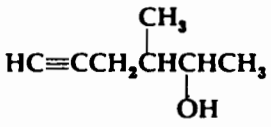
2-Propen-1-ol (Alcohol alílico)

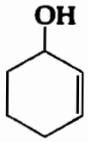
4-Etenil-2-metil-3-heptanol
o
2-Metil-4-vinil-3-heptanol

PROBLEMA 2-9 **Proponga un nombre IUPAC para cada uno de los siguientes compuestos:**

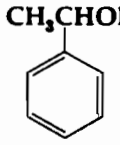
a $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$

b 

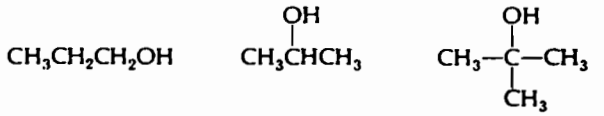
c 

d 

e $HOCH_2CH_2CH_2OH$

f 

Una subdivisión corriente en los alcoholes se basa en el número de átomos de carbono unidos al carbono que lleva el grupo hidroxilo. Así pues, el 1-propanol es un alcohol *primario (pri-)* ya que el carbono unido al grupo hidroxilo está unido solamente a un carbono, mientras que el 2-propanol es un alcohol *secundario (sec-)*, y el 2-metil-2-propanol uno *terciario (terc-)*.



1-Propanol
Alcohol primario

2-Propanol (Alcohol isopropílico)
Alcohol secundario

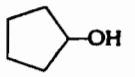
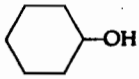
2-Metil-2-propanol (Alcohol *terc*-butílico)
Alcohol terciario

Las propiedades físicas de los alcoholes de bajo peso molecular son netamente distintas de las de los hidrocarburos relacionados. Los alcoholes son compuestos de puntos de ebullición relativamente elevados, y los que poseen menos de cinco átomos de carbono son bastante solubles en agua. El grupo funcional de los alcoholes es polar, y no es sorprendente que compuestos como el etanol y el metanol sean solubles en agua. La frase «semejante disuelve a semejante» puede aplicarse en general a las características de solubilidad de los compuestos.

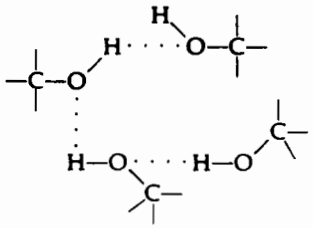
El elevado punto de ebullición del etanol (79°) en comparación con el del propano (−42°), un hidrocarburo de peso molecular semejante, ilustra la tendencia de las moléculas de alcohol a asociarse entre sí por medio de *enlaces de hidrógeno*. Los enlaces de hidrógeno tienen su origen en las fuerzas atractivas que se generan entre un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo y un átomo de oxígeno de otro grupo hidroxilo. Como la ebullición de un líquido depende de la separación de las moléculas al pasar de la fase líquida a la fase gaseosa, se necesita más energía (una temperatura mayor) para llevar a cabo el cambio de estado.

TABLA 2-7

Propiedades físicas de los alcoholes.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C	Densidad g/ml 20°	Solubilidad g/100 g H_2O
Metanol	CH_3OH	−94	65	0,791	∞
Etanol	CH_3CH_2OH	−117	79	0,789	∞
1-Propanol	$CH_3CH_2CH_2OH$	−127	97	0,804	∞
2-Propanol (Alcohol isopropílico)	$(CH_3)_2CHOH$	−90	82	0,786	∞
1-Butanol	$CH_3(CH_2)_3OH$	−90	117	0,810	7,9
2-Metil-1-propanol (Alcohol isobutílico)	$(CH_3)_2CHCH_2OH$	−108	108	0,798	10
2-Butanol (Alcohol *sec*-butílico)	$CH_3CHOHCH_2CH_3$	−115	100	0,806	12,5
2-Metil-2-propanol (Alcohol *terc*-butílico)	$(CH_3)_3COH$	26	82	0,789	∞
1-Pentanol	$CH_3(CH_2)_3CH_2OH$	−79	138	0,817	2,3
1-Hexanol	$CH_3(CH_2)_4CH_2OH$	−52	157	0,819	0,6
1-Decanol	$CH_3(CH_2)_8CH_2OH$	6	228	0,829	
2-Propenol (Alcohol alílico)	$CH_2{=}CHCH_2OH$	−129	97	0,855	∞
Ciclopentanol		−19	141	0,948	
Ciclohexanol		25	161	0,962	3,6
Fenilmetanol (Alcohol bencílico)	$C_6H_5CH_2OH$	−15	205	1,042	4
1,2-Etanodiol (Etilenglicol)	$HOCH_2CH_2OH$	−13	198	1,113	∞
1,2-Propanodiol (Propilenglicol)	$HOCH_2CHOHCH_3$		189	1,036	∞
1,2,3-Propanotriol (Glicerol)	$HOCH_2CHOHCH_2OH$	20	290	1,261	∞

(Utilizaremos una línea de puntos para representar enlaces de hidrógeno y otras interacciones débiles entre los átomos.)

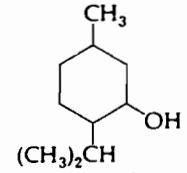


Los enlaces de hidrógeno son muy débiles (unas 5 kcal/mol, o sea, 250 kJ/mol) en comparación con los enlaces covalentes entre los átomos que forman las moléculas. Sin embargo, son más fuertes que la mayoría de las restantes fuerzas de atracción intermoleculares (entre distintas moléculas). Los enlaces de hidrógeno tienen una importante influencia en propiedades tales como puntos de ebullición, solubilidad, y muchas de las características secundarias de las moléculas. En la tabla 2-7 se recogen algunas propiedades físicas de alcoholes comunes.

PROBLEMA 2-10 **El importante poliol glicerol (1,2,3-propanotriol) es un líquido viscoso soluble en agua con un punto de ebullición de 290°. Proponga una explicación sobre estas propiedades físicas.**

PROBLEMA 2-11 **Proponga una explicación a la observación de que los alcoholes de elevado peso molecular, como el 1-decanol (p. eb., 228°), tienen puntos de ebullición similares a los de los hidrocarburos de peso molecular semejante (undecano, p. eb., 196°).**

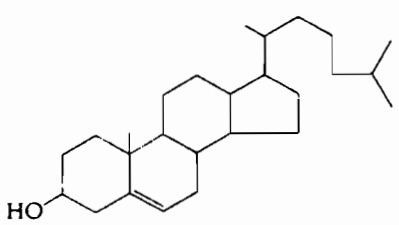
El grupo hidroxilo se halla presente en una gran variedad de compuestos de origen animal y vegetal. Debido a las estructuras complejas de algunas de dichas sustancias, reciben por lo general nombres comunes.



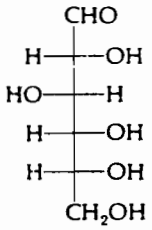
Mentol
De la esencia de menta

$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCH_2OH$

Geraniol
De la esencia de rosas y geranios



Colesterol

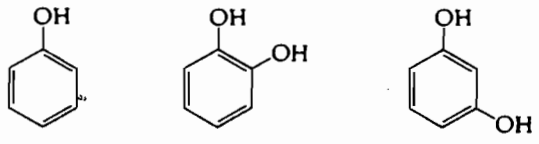


Glucosa

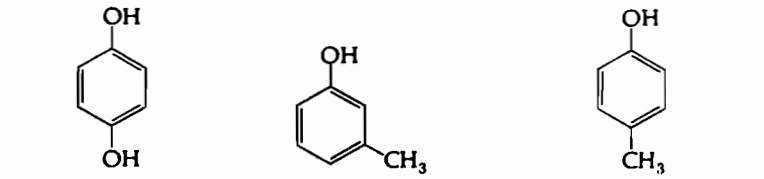
PROBLEMA 2-12 **Indique el nombre sistemático IUPAC del mentol y del geraniol.**

Cuando el grupo hidroxilo está unido a un carbono de un anillo aromático, el compuesto se denomina un *fenol*. El primer término de la serie, hidroxibenceno, se conoce como fenol. Con frecuencia se estudian separadamente los alcoholes y los fenoles, pues las propiedades químicas de estos últimos son muy diferentes.

Los fenoles son líquidos de elevado punto de ebullición, o sólidos de olores fuertes característicos. Juntamente con los cresoles (hidroxitoluenos), se obtenían anteriormente a partir del alquitrán de hulla, y muchos de ellos se utilizaron en preparados medicinales. El propio fenol, conocido también como ácido carbólico, se utiliza como desinfectante. Muchos fenoles se conocen por sus nombres vulgares.



Hidroxibenceno (Fenol) **(p.f., 43°)** **1,2-Dihidroxibenceno** (Catecol) **(p.f., 105°)** **1,3-Dihidroxibenceno** (Resorcinol) **(p.f., 111°)**



1,4-Dihidroxibenceno (Hidroquinona) **(p.f., 173°)** **1-Hidroxi-3-metilbenceno** (*m*-Cresol) **(p.f., 12°)** **1-Hidroxi-4-metilbenceno** (*p*-Cresol) **(p.f., 35°)**

Los tioles son los análogos sulfurados de los alcoholes, en los que el átomo de oxígeno ha sido reemplazado por un átomo de azufre en el grupo funcional. Se nombran añadiendo el sufijo *-tiol* al nombre principal. También son conocidos como mercaptanos.

CH_3SH	CH_3CH_2SH
Metanotiol	**Etanotiol**
(p.eb., 6°)	**(p.eb., 35°)**

Los tioles corrientes tienen puntos de ebullición relativamente cercanos a los de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Su propiedad más notable es su intenso olor desagradable. El pestilente olor emitido por la mofeta es debido, en parte, a la presencia de tioles.

PROBLEMA 2-13 **¿Qué sugieren los puntos de ebullición de los tioles de bajo peso molecular en relación con la importancia del enlace de hidrógeno en tales compuestos?**

PROBLEMA 2-14 **Escriba el nombre IUPAC de cada uno de los siguientes productos naturales:**

a $(CH_3)_2CHCH_2CH_2SH$ **(de la mofeta)**

b $CH_2{=}CHCH_2SH$ **(de los ajos)**

c $CH_3CH_2CH_2SH$ **(de las cebollas)**

B. Eteres y tioéteres

Los éteres son compuestos en los que dos carbonos están unidos a un único oxígeno. La nomenclatura de los éteres es algo confusa, pues la IUPAC no ha adoptado ningún sistema exclusivo para su denominación. La mayoría de los éteres sencillos se denominan como dialquil o alquil alquil éteres (con palabras separadas).

$CH_3CH_2OCH_2CH_3$ $CH_3CH_2OCH_3$

Dietil éter **Etil metil éter**

Uno de los grupos alquilo, juntamente con el átomo de oxígeno, pueden nombrarse como sustituyente *alcoxi* de la estructura principal.

$CH_3OCH(CH_3)_2$ 

2-Metoxipropano (Isopropil metil éter)

Etoxiciclopropano (Ciclopropil etil éter)

Una denominación que parece acercarse más a una nomenclatura sistemática consiste en considerar el átomo de oxígeno como si fuera un átomo de la cadena principal. Al determinar el nombre fundamental, el oxígeno se cuenta como un carbono, y se designa con el prefijo *-oxa-* junto al número que indica su posición en la cadena.

$CH_3CH_2OCH_2CH_2CH_3$ $CH_3\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HOCH_3$

1 2 3 4 5 6 4 3 2 1

3-Oxahexano (Etil propil éter)

3-Metil-2-oxabutano (Isopropil metil éter)

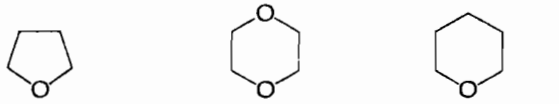
Cuando el oxígeno forma parte de un anillo de tres miembros, el nombre sistemático del éter cíclico es *oxirano* o oxaciclopropano. Los compuestos como el oxirano se denominan comúnmente epóxidos y se nombran como productos de oxidación de los alquenos correspondientes.

$$CH_2{=}CH_2 \xrightarrow[\text{Catalizador de Ag}]{O_2} H_2C\overset{O}{\diagup\!\diagdown}CH_2$$

Eteno (Etileno)

Oxirano u oxaciclopropano (Oxido de etileno)

Los compuestos que contienen en su estructura cíclica un átomo distinto del carbono se conocen como *heterociclos*. En el caso de los éteres cíclicos el *heteroátomo* es el oxígeno. Veremos numerosos ejemplos de heterociclos con oxígeno, azufre y nitrógeno al ir estudiando los compuestos orgánicos.



Oxaciclopentano (Tetrahidrofurano; THF)

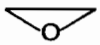
1,4-Dioxaciclohexano (1,4-Dioxano)

Oxaciclohexano (Tetrahidropirano)

El grupo funcional éter es relativamente inerte desde el punto de vista químico. Por ello, los éteres pueden ser empleados como disolventes en muchas reacciones orgánicas. Aunque poseen puntos de ebullición similares a los de los hidrocarburos de peso molecular comparable, tienen una capacidad mayor como disolventes. En la tabla 2-8 se indican algunas propiedades físicas de los éteres más corrientes.

TABLA 2-8

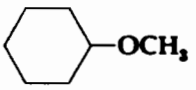
Propiedades físicas de los éteres.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C	Densidad g/ml 20°
Metoximetano (Dimetil éter)	CH_3OCH_3	−139	−23	0,661
Etoxietano (Dietil éter)	$C_2H_5OC_2H_5$	−116	35	0,714
Butoxibutano (Dibutil éter)	$(CH_3CH_2CH_2CH_2)_2O$	−98	141	0,769
Fenoxibenceno (Difenil éter)	$C_6H_5OC_6H_5$	27	258	1,075
Metoxibenceno (Anisol)	$C_6H_5OCH_3$	−37	155	0,996
Oxaciclopropano (Óxido de etileno)		−111	14	0,882
Oxaciclopentano (Tetrahidrofurano)		−109	67	0,889

PROBLEMA 2-15 **Indique *dos* nombres aceptables para cada uno de los éteres siguientes:**

a CH_3OCH_3

b $(CH_3)_3COCH(CH_3)_2$

c 

d $CH_3OCH{=}CH_2$

PROBLEMA 2-16 **Los éteres de bajo peso molecular y los alcoholes tienen puntos de ebullición muy distintos, aunque poseen una capacidad para disolver cantidades moderadas de agua muy similar. Sugiera una explicación para estos dos fenómenos.**

Los análogos azufrados de los éteres se denominan *sulfuros*, o bien como *alquiltio*-derivados (por comparación con alcoxi) de un compuesto determinado.

CH_3SCH_3	$CH_3CH_2SCH_2CH_3$	$CH_3SCH_2CH_2CH(CH_3)_2$
Sulfuro de dimetilo (Metiltiometano)	**Sulfuro de dietilo** (Etiltioetano)	**3-Metil-1-(metiltio)butano**

C. Aminas

Las *aminas* son derivados orgánicos del amoniaco (NH_3). Son los compuestos de naturaleza básica más importantes de la química orgánica. Los hidrógenos del amoniaco pueden reemplazarse por uno, dos o tres grupos alquilo, dando lugar a aminas *primarias*, *secundarias* o *terciarias*, respectivamente. Obsérvese que la utilización de los términos primaria, secundaria y terciaria no tiene el mismo significado estructural en el caso de las aminas que en el caso de los alcoholes (sec. 2-2*A*). En las aminas, dichos términos se refieren al número de carbonos unidos al átomo de nitrógeno, mientras que en los alcoholes se refieren al número de carbonos sobre el carbono que lleva el grupo hidroxilo.

CH_3NH_2	$(CH_3)_2NH$	$(CH_3)_3N$
Metanamina	***N*-Metilmetanamina**	***N,N*-Dimetilmetanamina**
(Metilamina)	(Dimetilamina)	(Trimetilamina)
Amina primaria	***Amina secundaria***	***Amina terciaria***

Cuando existen cuatro carbonos unidos al nitrógeno, el compuesto deja de ser una base. El átomo de nitrógeno tetracoordinado posee una carga positiva y es la parte catiónica de un compuesto denominado *sal de amonio cuaternario*.

$(CH_3)_4N^+I^-$

Yoduro de tetrametilamonio

Sal de amonio cuaternario

La adición de un protón (H^+) al amoniaco o a las aminas, que constituye una rápida reacción ácido-base, conduce a las sales de amonio, de estructura muy parecida.

Amoníaco

$NH_3 + HCl \rightleftharpoons NH_4^+Cl^-$

Amoniaco — **Cloruro amónico**

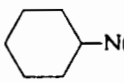
$(CH_3)_2NH + HCl \rightleftharpoons (CH_3)_2NH_2^+Cl^-$

***N*-Metilmetanamina** (Dimetilamina) — **Cloruro de dimetilamonio**

PROBLEMA 2-17 **Represente fórmulas de Lewis (con puntos) de la *N,N*-dimetilmetanamina (trimetilamina), del cloruro de tetrametilamonio, y del cloruro amónico.**

En la nomenclatura IUPAC el sufijo *-amina* se añade al nombre principal al designar las aminas primarias. En el nombre fundamental no se cuenta ni se numera el átomo de nitrógeno. Las aminas secundarias y las terciarias se indican entonces como aminas primarias sustituidas, utilizando la letra *N* para indicar que el sustituyente se halla sobre el átomo de nitrógeno. No obstante, es mucho más frecuente utilizar el radical del hidrocarburo como si fuera un sustituyente, seguido del sufijo *-ilamina*. Ello equivale a nombrar las aminas como si fueran derivados carbonados del amoniaco.

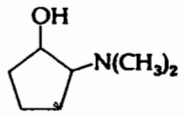
$(CH_3)_2CHNH_2$	$(CH_3CH_2)_2NH$
2-Propanamina	***N*-Etiletanamina**
(Isopropilamina)	(Dietilamina)



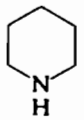
$(CH_3)_2NCH_2CH_2C(CH_3)_3$

***N,N*-Dimetilciclohexanamina** (*N,N*-Dimetilciclohexilamina) — **3,3,*N,N*-Tetrametilbutanamina** (3,3,*N,N*-Tetrametilbutilamina)

El prefijo *amino-* o *alquilamino-* se utiliza cuando la amina es un sustituyente de otra molécula principal. En algunos casos un átomo de nitrógeno de la cadena principal se designa como *-aza-* de forma análoga al uso de *-oxa-* en la nomenclatura de los éteres (sec. 2-2*B*).

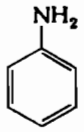


2-(*N*,*N*-Dimetilamino)ciclopentanol*

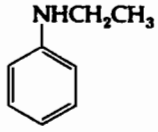


Azaciclohexano
(Piperidina)

Las anilinas son aminas en las que el grupo amino está unido a un carbono de un anillo bencénico.



Bencenamina
(Anilina)



***N*-Etilbencenamina**
(*N*-Etilanilina)

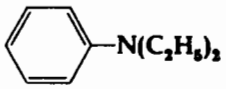
PROBLEMA 2-18

Nombre cada uno de los siguientes compuestos por dos métodos diferentes:

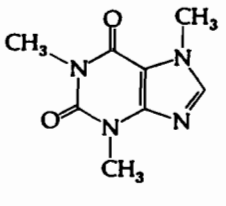
a $(CH_3)_3CNH_2$

b $CH_3\overset{C_2H_5}{\underset{|}{N}}CH_2CH_2CH_3$

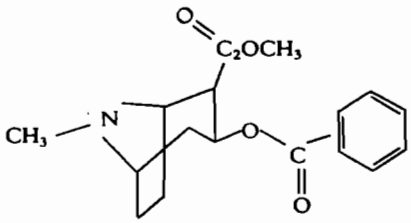
c $CH_2{=}CHCH_2CH_2NH_2$

d 

Los compuestos que contienen uno o más átomos de nitrógeno se encuentran entre los más ampliamente distribuidos de los productos orgánicos naturales. Los *alcaloides* son bases nitrogenadas (a menudo heterocíclicas) ampliamente extendidas por el reino vegetal y que con frecuencia poseen importante actividad fisiológica. Los aminoácidos son componentes de las proteínas.

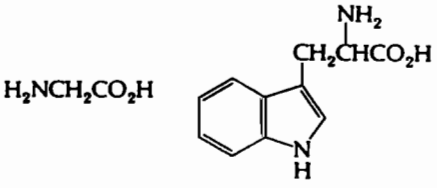


Cafeína



Cocaína

Alcaloides de plantas



Glicina

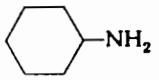
Triptófano

Aminoácidos

* El alcohol tiene prioridad sobre la amina (sec. 2-2*H*).

TABLA 2-9

Propiedades físicas de las aminas.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C
Metanamina (Metilamina)	CH_3NH_2	−94	−7
N-Metilmetanamina (Dimetilamina)	$(CH_3)_2NH$	−96	8
N,N-Dimetilmetanamina (Trimetilamina)	$(CH_3)_3N$	−117	3
Etanamina (Etilamina)	$CH_3CH_2NH_2$	−81	17
N-Etiletanamina (Dietilamina)	$(CH_3CH_2)_2NH$	−50	56
N,N-Dietiletilamina (Trietilamina)	$(CH_3CH_2)_3N$	−115	90
1-Propanamina (Propilamina)	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	−83	49
1-Butanamina (Butilamina)	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	−50	78
2-Metil-2-propanamina (*terc*-Butilamina)	$(CH_3)_3CNH_2$	−68	46
Ciclohexanamina (Ciclohexilamina)		−18	134
Fenilmetilamina (Bencilamina)	$C_6H_5CH_2NH_2$		185
Bencenamina (Anilina)	$C_6H_5NH_2$	−6	184
N-Fenilbencenamina (Difenilamina)	$(C_6H_5)_2NH$	54	302
N,N-Difenilbencenamina (Trifenilamina)	$(C_6H_5)_3N$	127	365

La mayoría de aminas de bajo peso molecular son gases o líquidos volátiles. En general, tienen un olor amoniacal o «a pescado». La putrescina y la cadaverina son dos diaminas particularmente pestilentes que se producen en la degradación bacteriana de la materia animal. Las propiedades físicas de algunas aminas se recogen en la tabla 2-9.

$H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
1,4-Butanodiamina
(Putrescina)

$H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$
1,5-Pentanodiamina
(Cadaverina)

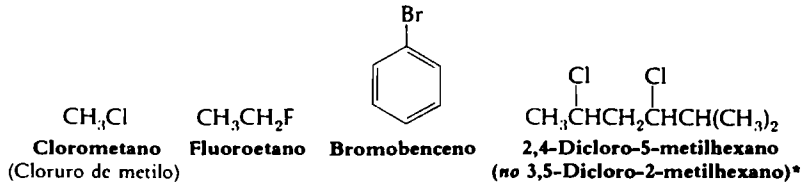
PROBLEMA 2-19

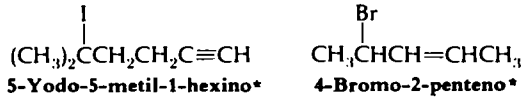
Proponga una explicación para el bajo punto de ebullición de la *N,N*-dimetilmetanamina (trimetilamina) (p.eb., 3°) en comparación con el de su isómera propanamina (propilamina) (p.eb., 49°) y el de la *N*-metiletanamina (etilmetilamina) (p.eb., 35°).

D. Compuestos orgánicos halogenados

Se denominan *compuestos orgánicos halogenados* a aquellas sustancias en las que uno o más átomos de halógeno se hallan unidos a carbonos. Aunque con frecuencia se nombran como halogenuros orgánicos, se trata de sustancias no iónicas, a pesar de las implicaciones de tal denominación.

Los compuestos orgánicos halogenados se nombran como hidrocarburos sustituidos, ya que no existe ningún sufijo para denominar al halógeno.





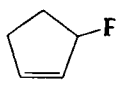
Los compuestos orgánicos halogenados se encuentran raramente en la naturaleza. En la industria química se sintetizan para utilizarlos como intermedios químicos, disolventes o productos determinados, como, por ejemplo, insecticidas.

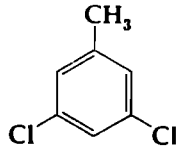
La mayoría de los compuestos orgánicos halogenados son líquidos insolubles en agua. Sus puntos de ebullición son aproximadamente los mismos que los de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Sin embargo, los átomos de halógeno representan una fracción tan importante del peso molecular que incluso el yodometano, compuesto con un solo átomo de carbono, es un líquido. Con la excepción de los hidrocarburos monoclorados, la mayoría de los compuestos orgánicos halogenados son más densos que el agua. La tabla 2-10 resume las propiedades físicas de algunos compuestos halogenados corrientes.

PROBLEMA 2-20 **Escriba el nombre IUPAC de cada uno de los siguientes compuestos:**

a $(CH_3)_3CBr$

b $Cl_2C{=}CHCl$

c 

d 

e $ICH_2CH_2CH_2CH_2I$

f CCl_4

E. Aldehídos y cetonas

Los aldehídos y las cetonas se denominan en general *compuestos carbonílicos* por contener grupos carbonilo ($\rangle C{=}O$). El grupo carbonilo es, desde el punto de vista

* Los enlaces dobles y triples, y los sustituyentes distintos de los hidrocarburos saturados tienen prioridad sobre el halógeno en la asignación de los números (sec. 2-2H).

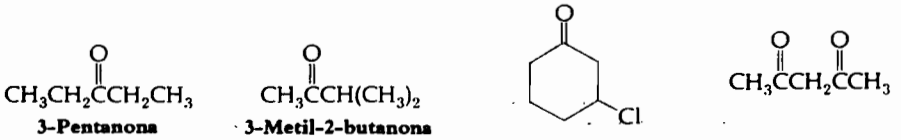
TABLA 2-10

Propiedades físicas de los compuestos orgánicos halogenados.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C	Densidad g/ml 20°
Clorometano (Cloruro de metilo)	CH_3Cl	−98	−24	0,916
Bromometano (Bromuro de metilo)	CH_3Br	−94	4	1,676
Yodometano (Yoduro de metilo)	CH_3I	−67	42	2,279
Diclorometano (Cloruro de metileno)	CH_2Cl_2	−95	40	1,327
Triclorometano (Cloroformo)	$CHCl_3$	−64	62	1,483
Tetraclorometano (Tetracloruro de carbono)	CCl_4	−23	77	1,594
Cloroetano	C_2H_5Cl	−136	13	0,893
Bromoetano	C_2H_5Br	−119	38	1,460
Yodoetano	C_2H_5I	−108	72	1,936
1-Cloropropano	$CH_3CH_2CH_2Cl$	−123	47	0,891
2-Cloropropano	$(CH_3)_2CHCl$	−117	36	0,862
1-Clorobutano	$CH_3(CH_2)_3Cl$	−123	78	0,886
2-Cloro-2-metilpropano	$(CH_3)_3CCl$	−25	52	0,842
Cloroeteno (Cloruro de vinilo)	$CH_2{=}CHCl$	−154	−13	0,911
3-Cloropropeno	$CH_2{=}CHCH_2Cl$	−135	45	0,938
Clorobenceno	C_6H_5Cl	−46	132	1,106
Bromobenceno	C_6H_5Br	−31	156	1,495
Yodobenceno	C_6H_5I	−31	188	1,831

químico, uno de los grupos funcionales más versátiles que existen. Veremos que una gran cantidad de reacciones importantes implican cambios en grupos carbonilo.

El sistema de nomenclatura de la IUPAC emplea el sufijo *-ona* para designar una cetona. Un número indica la posición del grupo carbonilo en la cadena principal. También es frecuente nombrar las cetonas utilizando los nombres como sustituyente de los dos grupos alquilo unidos al carbonilo, seguidos de la palabra *cetona*. (Las tres palabras se escriben separadas.) Cuando otro grupo funcional tiene prioridad en su nomenclatura con respecto a la cetona, el oxígeno de ésta se considera como un sustituyente y se designa como *-oxo-*. (Recordemos las designaciones relacionadas -oxa-, utilizada con los éteres, y -aza-, con las aminas.)



3-Pentanona (Dietil cetona)

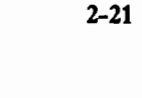
3-Metil-2-butanona (Isopropil metil cetona)

3-Clorociclohexanona*

2,4-Pentanodiona

* En la asignación de números, las cetonas tienen preferencia sobre las funciones que hemos visto hasta ahora (sec. 2-2*H*).

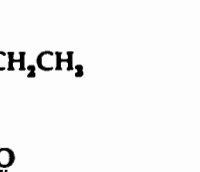
PROBLEMA 2-21 **Proponga un nombre para cada uno de los siguientes compuestos:**

a 

b

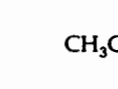
c

d 

e 

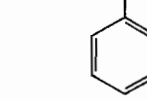
Los *aldehídos* se nombran añadiendo el sufijo *-al* sobre el nombre principal. Cuando un compuesto se nombra como un aldehído, el grupo funcional se encuentra necesariamente al comienzo de la cadena principal, por lo que se omite el número -1-. El sufijo *-carbaldehído* (o *carboxaldehído*) se utiliza cuando el grupo aldehído (—CHO) está unido a un anillo. Si el grupo aldehído es un sustituyente sobre una cadena de mayor prioridad en nomenclatura, se utiliza el término *metanoil-* (o *formil-*).

Propanal
(Propionaldehído)



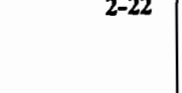
2-Metilpropanal

Bencenocarbaldehído
(Benzaldehído)



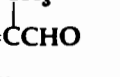
4-Oxopentanal*

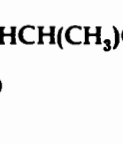
PROBLEMA 2-22 **Nombre cada uno de los siguientes compuestos:**

a 

b 

c

d 

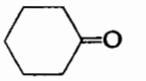
e 

Las interacciones moleculares asociadas a la polaridad del grupo carbonilo hacen que los puntos de ebullición de los aldehídos y cetonas sean superiores a los

* Los aldehídos tienen prioridad sobre las cetonas en la asignación de preferencia numérica (sec. 2-2*H*).

TABLA 2-11

Propiedades físicas de algunos aldehídos y cetonas.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C	Densidad g/ml. 20°
Metanal (Formaldehído)	CH_2O	–92	–21	0,815
Etanal (Acetaldehído)	CH_3CHO	–121	21	0,783
Propanal (Propionaldehído)	CH_3CH_2CHO	–81	49	0,806
Butanal (Butiraldehído)	$CH_3(CH_2)_2CHO$	–99	76	0,817
Etanodial (Glioxal)	OHCCHO	15	50	1,14
2-Propenal (Acroleína)	$CH_2{=}CHCHO$	–87	53	0,841
Bencenocarbaldehído (Benzaldehído)	C_6H_5CHO	–26	178	1,042
2-Propanona (Acetona)	CH_3COCH_3	–95	56	0,790
2-Butanona (Etil metil cetona)	$CH_3COCH_2CH_3$	–86	80	0,805
3-Pentanona	$C_2H_5COC_2H_5$	–40	102	0,814
2-Hexanona	$CH_3CO(CH_2)_3CH_3$	–57	128	0,813
3,3-Dimetil-2-butanona	$CH_3COC(CH_3)_3$	–50	106	0,801
Ciclohexanona		–16	156	0,948
1-Feniletanona (Acetofenona)	$CH_3COC_6H_5$	21	202	1,028
Difenilmetanona (Benzofenona)	$C_6H_5COC_6H_6$	48	306	1,10

de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Al no ser posible el enlace de hidrógeno entre las moléculas de un compuesto carbonílico, los puntos de ebullición son menores que los de los alcoholes relacionados. Sin embargo, el átomo de oxígeno del carbonilo puede ser receptor de un enlace de hidrógeno con el agua. Por ello, los aldehídos y cetonas de bajo peso molecular son muy solubles en agua. En la tabla 2-11 se indican las propiedades físicas de algunos aldehídos y cetonas corrientes.

F. Acidos carboxílicos

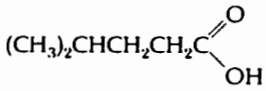
Los ácidos más importantes en química orgánica son miembros de una familia de compuestos denominados *ácidos carboxílicos*. Los ácidos carboxílicos fueron unos de los primeros compuestos orgánicos estudiados por los antiguos químicos, ya que se encuentran presentes, o pueden obtenerse de muchos productos naturales. Los nombres vulgares de los ácidos carboxílicos tienen su origen en las antiguas fuentes de dichos compuestos (tabla 2-12).

TABLA 2-12

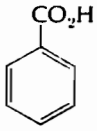
Propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos comunes.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C	Solubilidad g/100 ml H_2O
Metanoico (Fórmico)	HCO_2H	8	101	∞
Etanoico (Acético)	CH_3CO_2H	17	118	∞
Propanoico (Propiónico)	$CH_3CH_2CO_2H$	–21	141	∞
Butanoico (Butírico)	$CH_3(CH_2)_2CO_2H$	–4	164	∞
2-Metilpropanoico (Isobutírico)	$(CH_3)_2CHCO_2H$	–46	153	∞
Pentanoico (Valeriánico)	$CH_3(CH_2)_3CO_2H$	–34	186	3,7
Hexanoico (Caproico)	$CH_3(CH_2)_4CO_2H$	–2	205	1,0
Octanoico (Caprílico)	$CH_3(CH_2)_6CO_2H$	17	239	0,1
Decanoico (Cáprico)	$CH_3(CH_2)_8CO_2H$	32	270	0,02
Etanodioico (Oxálico)	HO_2CCO_2H	190		10
Propanodioico (Malónico)	$HO_2CCH_2CO_2H$	136	140 desc.	136
Butanodioico (Succínico)	$HO_2CCH_2CH_2CO_2H$	188	235 desc.	6,8
Pentanodioico (Glutárico)	$HO_2C(CH_2)_3CO_2H$	99	303 desc.	64
Hexanodioico (Adípico)	$HO_2C(CH_2)_4CO_2H$	153	265	1,4
2-Hidroxietanoico (Glicólico)	$HOCH_2CO_2H$	80		∞
2-Hidroxipropanoico (Láctico)	$CH_3CHOHCO_2H$	17		∞
Propenoico (Acrílico)	$CH_2{=}CHCO_2H$	13	142	∞
Bencenocarboxílico (Benzoico)	$C_6H_5CO_2H$	122	249	0,21
Benceno-1,2-dicarboxílico (Ftálico)	o-$C_6H_4(CO_2H)_2$	210 desc.		0,54
2-Hidroxibencenocarboxílico (Salicílico)	o-$HOC_6H_4CO_2H$	159		∞

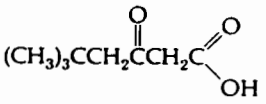
En el sistema de nomenclatura de la IUPAC, la palabra *ácido* se antepone al nombre, que acaba con el sufijo *-oico*. El grupo carboxílico debe encontrarse necesariamente en posición terminal, por lo que el número -1- no se incluye. Cuando el grupo funcional se halla unido a una estructura cíclica, el sufijo adecuado es *-carboxílico*. El término *-carboxi-* se emplea cuando el grupo funcional carboxílico se nombra como sustituyente.



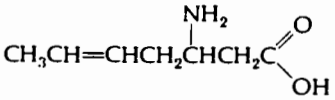
Acido 4-metilpentanoico



Acido bencenocarboxílico (Acido benzoico)

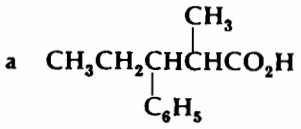


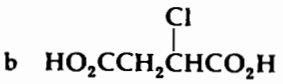
Acido 5,5-dimetil-3-oxohexanoico*

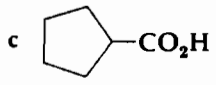


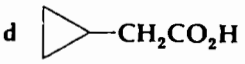
Acido 3-amino-5-heptenoico*

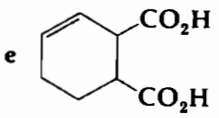
PROBLEMA 2-23 **Indique un nombre para cada uno de los compuestos siguientes:**



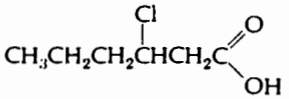




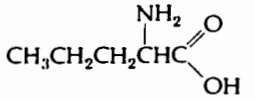




Un antiguo sistema de designar la posición de los sustituyentes en los ácidos carboxílicos consiste en utilizar letras griegas en vez del sistema de numeración de IUPAC. El átomo de carbono *adyacente* al grupo carboxílico recibe la letra α (alfa), el siguiente la β (beta), etc. Fijémenos en la diferencia con el sistema IUPAC, en donde el átomo de carbono del carboxilo recibe el número 1. El sistema de letras griegas está siendo desaconsejado actualmente, pero se encuentra aún tan extendido que los estudiantes deberían familiarizarse con su utilización.



Acido 3-clorohexanoico (Acido β-clorohexanoico)



Acido 2-aminopentanoico (Acido α-aminopentanoico)

* El grupo carboxilo tiene prioridad numérica sobre todos los grupos que hemos visto hasta ahora (sec. 2-2*H*).

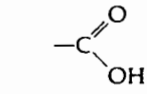
Los ácidos carboxílicos son líquidos o sólidos con puntos de ebullición considerablemente mayores que los de los hidrocarburos de peso molecular comparable. Los compuestos de peso molecular bajo son solubles en agua. Ambas propiedades reflejan la tendencia de los ácidos carboxílicos a formar enlaces de hidrógeno intra- e intermoleculares. Los ácidos carboxílicos corrientes que son líquidos poseen olores picantes, por lo general desagradables. Los de peso molecular alto son por lo general inodoros, debido a su escasa volatilidad. Las propiedades físicas de algunos ácidos carboxílicos comunes se recogen en la tabla 2-12.

PROBLEMA 2-24 **Los ácidos carboxílicos existen en general como dímeros en solución, o sea, como dos moléculas unidas entre sí por enlaces de hidrógeno. La interacción es considerablemente más favorable que la observada en los alcoholes. Proponga una estructura para el dímero de un ácido carboxílico.**

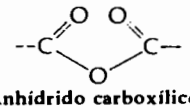
G. Derivados de los ácidos carboxílicos

Los compuestos en los que el grupo hidroxilo de un ácido carboxílico ha sido reemplazado por otro heteroátomo o grupo se conocen como derivados de los ácidos carboxílicos. Todos ellos se consideran generalmente de forma conjunta, por estar sus reacciones muy relacionadas entre sí.

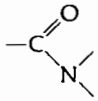
En los derivados de los ácidos carboxílicos puede haber sido reemplazado el hidroxilo por halógeno (*halogenuros de acilo*), por carboxilato (*anhídridos carboxílicos*), por alcoxilo (*ésteres*), o por amino (*amidas*). Los derivados son fácilmente transformables unos en otros y pueden ser hidrolizados a los ácidos carboxílicos de partida. *Los aldehídos y las cetonas no son derivados de los ácidos carboxílicos.*


Acido carboxílico

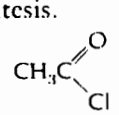

Halogenuro de acilo*

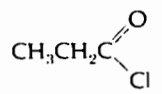

Anhídrido carboxílico

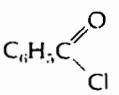

Ester


Amida

Los *halogenuros de acilo* se nombran añadiendo el sufijo *-oílo* al nombre principal, precedido de una palabra separada que designe el átomo de halógeno específico. Cuando se utilizan nombres vulgares de ácidos carboxílicos (tabla 2-12), el sufijo empleado es *-il*. Los halogenuros de acilo utilizados corrientemente son los cloruros. La mayoría son líquidos reactivos que se utilizan como intermedios de síntesis.

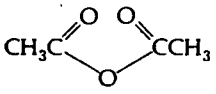

Cloruro de etanoílo
(Cloruro de acetilo)
(p.eb., 51° C)


Cloruro de propanoílo
(Cloruro de propionilo)
(p.eb., 80° C)

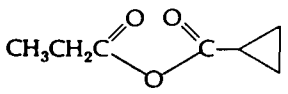

Cloruro de benzoílo
(p.eb., 197° C)

*Los átomos de halógeno se representan en general como X.

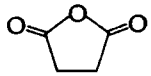
Los *anhídridos carboxílicos* se nombran a partir del ácido carboxílico apropiado sustituyendo la palabra ácido por *anhídrido*. Cuando ambos grupos unidos al oxígeno común son iguales, el nombre del ácido se utiliza sin el prefijo di-. Si son distintos, se utilizan palabras separadas para designar los dos ácidos carboxílicos. La mayoría de los anhídridos de los ácidos carboxílicos son líquidos o sólidos que se utilizan principalmente como intermedios en síntesis.



Anhídrido etanoico
(Anhídrido acético)

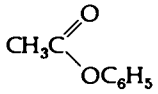


Anhídrido ciclopropanocarboxílico propanoico

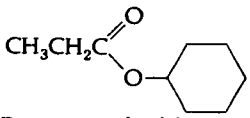


Anhídrido butanodioico
(Anhídrido succínico)

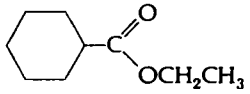
Los *ésteres de los ácidos carboxílicos* se nombran mediante una combinación de los nombres del alcohol y del ácido carboxílico constituyentes de la molécula. El nombre radical del alcohol se emplea con la terminación -ilo, como si fuera un sustituyente, precedido del nombre del ácido carboxílico con el sufijo *-oato* en lugar de -oico, y sin la palabra ácido. Cuando un grupo éster se nombra como sustituyente, se utiliza *alcoxicarbonil*. Las sales de los ácidos carboxílicos tienen una nomenclatura similar, indicando al final el nombre del catión.



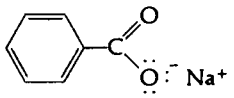
Etanoato de fenilo
(Acetato de fenilo)



Propanoato de ciclohexilo
(Propionato de ciclohexilo)



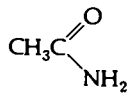
Ciclohexanocarboxilato de etilo



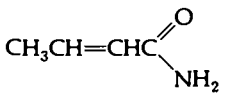
Benzoato sódico

Los ésteres de los ácidos carboxílicos se encuentran entre los compuestos orgánicos de olor más agradable. Contribuyen a los aromas y la fragancia de los frutos y de las flores. Muchos de ellos son excelentes disolventes e intermedios de reacción. Los ésteres corrientes son líquidos volátiles. Algunas de sus propiedades físicas se indican en la tabla 2-13.

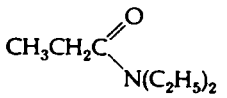
El sufijo *-amida* se utiliza con el nombre principal para designar una amida. Las más importantes son sólidas o líquidas, de elevado punto de ebullición. Veremos que un aspecto muy importante de su química es que constituyen las unidades estructurales que unen entre sí los aminoácidos para formar las proteínas.



Etanamida
(Acetamida)
(p.f., 82° C)



2-Butenamida
(Crotonamida)
(p.f., 162° C)



***N,N*-Dietilpropanamida**
(p.eb., 191° C)

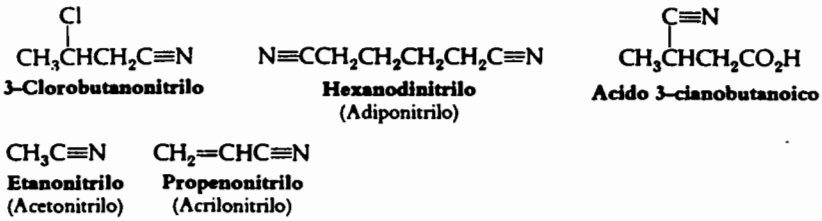
Los *nitrilos* son considerados en general junto a los demás derivados de los ácidos carboxílicos ya que sus grupos ciano (−C≡N) se transforman fácilmente

TABLA 2-13

Propiedades físicas de los ésteres.

Nombre	Fórmula	p.f., °C	p.eb., °C
Metanoato de metilo (Formiato de metilo)	HCO_2CH_3	–99	32
Etanoato de metilo (Acetato de metilo)	$CH_3CO_2CH_3$	–98	57
Etanoato de etilo (Acetato de etilo)	$CH_3CO_2CH_2CH_3$	–84	77
Etanoato de butilo (Acetato de butilo)	$CH_3CO_2(CH_2)_3CH_3$	–78	127
Propanoato de metilo (Propionato de metilo)	$CH_3CH_2CO_2CH_3$	–88	78
Butanoato de metilo (Butirato de metilo)	$CH_3(CH_2)_2CO_2CH_3$	–85	103
Bencenocarboxilato de etilo (Benzoato de etilo)	$C_6H_5CO_2CH_2CH_3$	–35	215

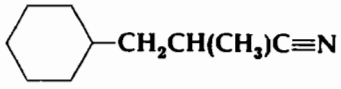
en ácidos carboxílicos. Su nomenclatura refleja su relación con los ácidos carboxílicos. El sufijo *-nitrilo* o *-onitrilo* se añade al nombre principal. La numeración *incluye* al átomo de carbono del nitrilo. Cuando se nombra el grupo nitrilo como sustituyente, se utiliza el prefijo *ciano*.



PROBLEMA 2-25 **Nombre cada uno de los siguientes compuestos:**

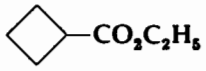
a $(CH_3)_3CCOCl$

b $(CH_3)_2C(Cl)CH_2CO_2CH_3$

c 

d $HCONHC_6H_5$

e $(CH_3CH_2CO)_2O$

f 

g $C_6H_5CONHCH_3$

h $CH_3CH_2\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{C}}HCH_2C{\equiv}N$

H. Orden de prioridad entre grupos funcionales y abreviaturas

Cuando dos o más grupos funcionales forman parte de la misma molécula, es necesario elegir entre ellos el que forme parte del nombre principal. Tanto el

sufijo como el nombre del radical, así como la numeración, dependerán de esta elección.

El sistema de nomenclatura de la IUPAC contempla un orden de prioridades (tabla 2-14), asignando la máxima a los grupos funcionales que tengan un sufijo IUPAC y que deban situarse en el extremo de una cadena carbonada. En esta categoría se encuentran los ácidos carboxílicos y sus derivados. A continuación vienen los grupos que poseen un sufijo pero pueden localizarse en cualquier posición de la molécula. Ejemplo de ellos son los grupos hidroxilo (alcoholes) y amino (aminas). La menor prioridad se asigna a grupos como los halógenos, que no tienen sufijo y que, por tanto, se nombran siempre como sustituyentes. Con la excepción de las designaciones de los enlaces dobles y triples, en el sistema IUPAC sólo se utiliza un sufijo en el nombre fundamental. En la tabla 2-14 se recogen algunos grupos no considerados en este capítulo, pero que serán de importancia más adelante.

Con frecuencia se utilizan abreviaturas para simplificar la designación de algunos grupos estructurales corrientes, o para representar determinados tipos estructurales de carácter general. Al escribir ecuaciones químicas, nunca hay que utilizar este tipo de notación abreviada para representar átomos sobre los que ocurre la reacción. Algunas de las abreviaciones estructurales más comunes se representan en la tabla 2-15.

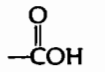
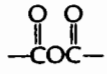
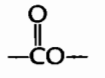
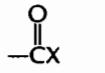
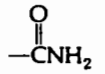
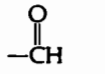
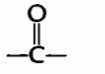
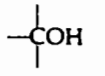
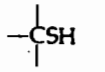
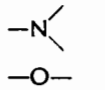
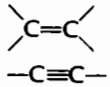
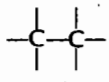
2-3 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

2-26 Represente una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:

a Acido *p*-clorobenzoico
b *terc*-butil ciclohexil cetona
c 4-Metilpentanoato de 2-butilo
d 3-Etoxicarbonilciclobuteno
e Acido 4-metoxi-2-butenoico
f *N*-Metil-*N*-feniletanamida
g 2,4,6-Tricloroononanonitrilo
h Acido 2,2-dimetilpropanoico
i 4-Metil-ciclohexenona
j Bromuro de tetrabutilamonio
k Alil bencil éter
l 2-Metil-4-metoxi-2-hexeno
m 3-Fenilbutanamida
n 2-Feniletanol
o 4-Oxaheptano
p Acido 3-oxobutanoico
q Bencil metil sulfuro
r 2-Bromo-1-hidroxi-4-metilbenceno
s Triisopropilamina
t Acido 4-hidroxi-2-pentenoico
u 3,3,*N*-Trimetilbutanamida
v 6-Metil-1,3,5-heptatrieno
w Acido 4-ciano-4-etilheptanoico
x 3,4-Dibromo-4-etilciclohexanona
y 4,4-Dimetil-2,5-ciclohexadienona
z 4-Ciclopropil-3-cloro-1,2-ciclobutanodiol

TABLA 2-14

Resumen de nomenclatura IUPAC ordenada según prioridad numérica decreciente.

Clase	Fórmula	Sufijo	Prefijo
Cationes	R_4N^+ R_4P^+ R_3S^+	-amonio -fosfonio -sulfonio	amonio- fosfonio- sulfonio-
Acidos carboxílicos		Acido -oico	Carboxi-
Anhídridos de ácidos carboxílicos		Anhídrido -oico	
Esteres de ácidos carboxílicos		-oato de alquilo	Alcoxicarbonil-
Halogenuros de acilo		Halogenuro de -oílo	Halogenoalcanoil-
Amidas		-amida	Carbamoil-
Nitrilos	$-C\equiv N$	-nitrilo (u -onitrilo)	ciano-
Aldehídos		-al	alcanoil-
Cetonas		-ona	oxo-
Alcoholes		-ol	hidroxi-
Mercaptanos		-tiol	mercapto-
Aminas		-amina	Amino-
Esteres	$-O-$	— (éter)	-oxa- (alcoxi-)
Sulfuros	$-S-$	— (sulfuro)	-alquiltio-
Alquenos		-eno*	alquenil
Alquinos	$-C\equiv C-$	-ino*	alquinil-
Halogenuros	$-X$	—	halogéno-
Nitro	$-NO_2$	—	nitro-
Alcanos		-ano*	alquil-

* Sufijos sobre una raíz. Los nombres de los alcanos, alquenos y alquinos son los nombres principales a partir de los cuales se derivan otros nombres por adición de sufijos y prefijos.

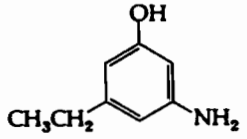
TABLA 2-15

Abreviaturas	Representa
R-	Cualquier grupo alquilo
Ar-	Cualquier grupo arilo (aromático)
X-	Cualquier átomo de halógeno
Ph-, ϕ-	Un sustituyente benceno (C_6H_5—)
Me-	Un grupo metilo (CH_3—)
Et-	Un grupo etilo (CH_3CH_2—)
Pr-	Un grupo propilo ($CH_3CH_2CH_2$—)
Bu-	Un grupo butilo ($CH_3CH_2CH_2CH_2$—)
iPr-	Un grupo isopropilo $(CH_3)_2CH$—
pri-	Primario
sec-	Secundario
terc-	Terciario

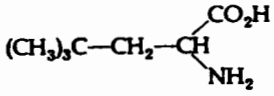
2-27 Indique el nombre IUPAC de cada una de las siguientes fórmulas estructurales:

a $CH_3-\underset{\underset{CH_3}{|}}{CH}-\underset{\underset{Cl}{|}}{CH}-\underset{\underset{O}{||}}{C}-\underset{\underset{CH_2-CH_3}{|}}{CH}-CH_3$

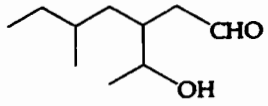
b



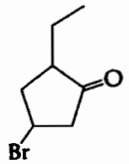
c



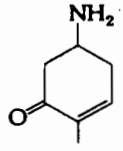
d



e

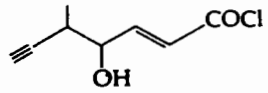


f

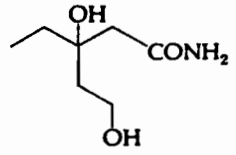


g $CH_3CH_2NH-CH_2CH_2-\underset{\underset{CHO}{|}}{\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}}-CH_2CH_3$

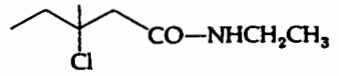
h



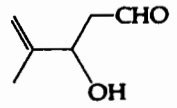
i



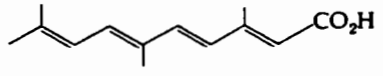
j



k



l



m $(CH_3)_2CHCOCH_3$

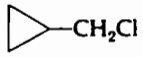
n $CH_3CH_2\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}HC\equiv CCH_3$

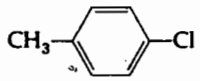
o $CH_3\underset{\underset{OH}{|}}{C}H\underset{\underset{C_6H_5}{|}}{C}HCH_2CH(CH_3)_2$

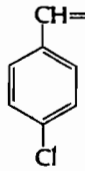
p $C_6H_5CH_2OC_2H_5$

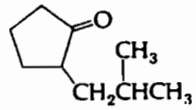
q $OHC(CH_2)_3CO_2H$

r $(CH_3)_3CCH_2CH_2NHCH_3$

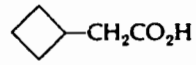
s 

t 

u 

v 

w 

x 

y $(CH_3)_2C{=}CHCHCH_2CO_2H$ (Cl sobre el segundo CH)

z $CH_3CHCH_2CO_2CH_3$ (Cl sobre el CH)

2-28 Represente fórmulas estructurales y proponga nombres para:
- **a** Una acetona de fórmula molecular C_4H_8O
- **b** Aldehídos de fórmula molecular C_4H_8O
- **c** Esteres de fórmula molecular $C_4H_8O_2$
- **d** Alcoholes de fórmula molecular $C_4H_{10}O$
- **e** Eteres de fórmula molecular $C_4H_{10}O$

2-29 Dos compuestos tienen la fórmula C_2H_6O
- **a** ¿Cuáles son sus fórmulas estructurales y sus nombres?
- **b** ¿Cuál de ellos hervirá más alto?
- **c** ¿Cuál es más soluble en agua?

2-30 Represente una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:
- **a** 5,6-Dietil-3,3,7-trimetil-2-nonanol
- **b** 3-Fenilpropanoato de 2-butilo
- **c** 4-Isopropil-3-fenilciclopentanona
- **d** 3-Bromo-1-etil-4-isopropilciclooctanol
- **e** 3-(1-Metilpropil) -4-etilfenol
- **f** Hidróxido de trietilamonio
- **g** 4-Dimetilamino-2-butanol
- **h** Sulfuro de diisopropilo
- **i** 3-Etil-1-3-hexanodiol
- **j** 2-Metil-2-Octanol
- **k** *p*-Nitroanilina
- **l** 2-Cloro-5,5-dimetil-6-nonen-4-ona
- **m** (4-Clorobutil)-1,4-pentanodiol
- **n** (1-Cloropropil) benceno
- **o** Acido 4-(4-bromofenil)butanoico

2-31 Indique un nombre para cada uno de los siguientes compuestos:

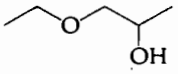
a $(CH_3)_2C{=}CHC(Br){=}CHCH{=}CHC(=O)H$

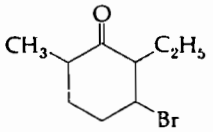
b $CH_3CH(C_6H_5)COCH_3$

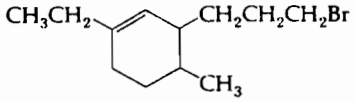
c $(CH_3)_2C{=}CHCOCH(CH_3)_2$

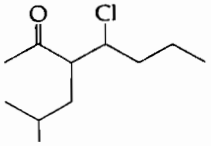
d $H_2NCH_2CH(OH)CH_2CH_2CH_2NH_2$

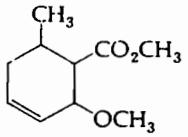
e $(CH_3)_3CC(OH)(CH_2CH_2CH_2CH_3)(CH_2CH(OH)CH_2CH_3)$

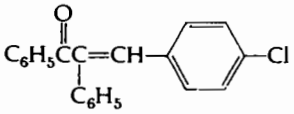
f 

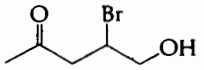
g 

h 

i 

j 

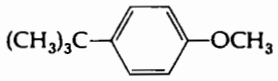
k 

l 

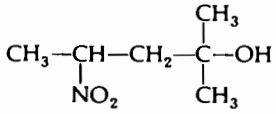
m $CH_3CH_2CH(C_6H_5)CH_2CN$

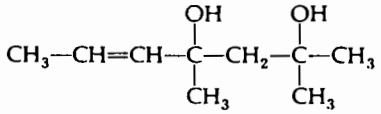
n $[(CH_3)_3C]_3CH$

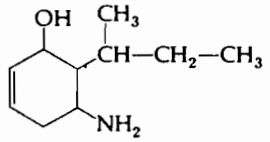
o $CH_3CH(C_6H_5)CH(CH_3)OCH_3$

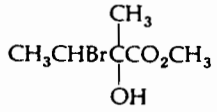
p 

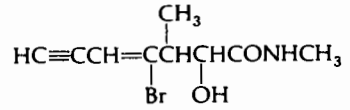
q $CH_3CH(CN)CH_2CH(Cl)CH_3$

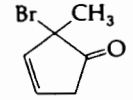
r 

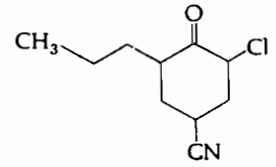
s 

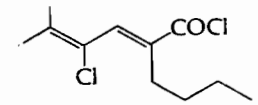
t 

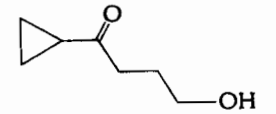
u 

v 

w 

x 

y 

z 

3 EL ENLACE EN LAS MOLECULAS ORGANICAS

3-1 MECANICA CUANTICA Y ORBITALES ATOMICOS

A. Mecánica cuántica. B. Orbitales atómicos. C. Configuraciones electrónicas.

3-2 ORBITALES MOLECULARES Y ENLACES

A. Combinación lineal de orbitales atómicos. B. Enlaces sigma y pi.

3-3 ORBITALES HIBRIDOS

A. Carbono tetraédrico–Orbital híbrido sp^3. B. Orbitales híbridos sp^2 y sp.

3-4 ANGULOS DE ENLACE

A. Orbitales híbridos modificados. B. Repulsiones de pares electrónicos de la capa de valencia.

3-5 ENERGIAS Y LONGITUDES DE ENLACE

A. Energías de enlace. B. Longitudes de enlace.

3-6 RESUMEN

3-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Para comprender la estructura y reactividad de los compuestos orgánicos hay que empezar por las piezas con las que las moléculas están construidas, es decir, los átomos. La teoría estructural del siglo diecinueve nos condujo a las relaciones en las que se combinan los átomos, proporcionándonos fórmulas estructurales mediante las cuales podían representarse las moléculas. El concepto de isomería estructural permitió a los químicos explicar por qué diferentes sustancias podían tener la misma fórmula molecular. A finales de siglo apareció una imagen tridimensional de la estructura molecular. Sin embargo, la cuestión de por qué los átomos permenecen unidos en las moléculas continuaba sin respuesta. Incluso el concepto de pares electrónicos, propuesto por Lewis y Kossel a principios del siglo veinte, no aportaba la explicación necesaria sobre las interacciones atractivas resultantes de la formación de enlaces.

El desarrollo de la mecánica cuántica en la década de 1920 supuso la racionalización del enlace químico que continúa siendo la base de la teoría estructural moderna. Una serie de ecuaciones matemáticas y sus soluciones se utilizan para definir los orbitales atómicos y moleculares, y el fenómeno conocido como enlace. En el presente capítulo revisaremos los conceptos de la teoría de orbitales tal como puede aplicarse a los átomos y moléculas de los compuestos orgánicos.

Antes de empezar, sin embargo, hemos de recordar que las teorías del enlace y de la forma de las moléculas fueron desarrolladas para explicar observaciones experimentales. La teoría no controla las propiedades de las moléculas. Aunque la mecánica cuántica ha aportado una solución general muy buena, algunos aspectos de la estructura molecular han requerido la introducción de otros conceptos.

3-1 MECANICA CUANTICA Y ORBITALES ATOMICOS

El descubrimiento del electrón por Thomson en 1897 marcó el punto de partida de nuestras modernas teorías electrónicas sobre la estructura atómica. Thomson propuso que un átomo estaba compuesto por una esfera de carga positiva en la que estaban incrustados los electrones. Lord Rutherford aportó la evidencia de que los átomos eran sobre todo espacio, y sugirió que los electrones circulaban alrededor de un núcleo cargado positivamente, de forma análoga a la de la rotación de los planetas alrededor del sol.

Sin embargo, las observaciones experimentales de principios del siglo veinte demostraron que el movimiento de los electrones y otras partículas submicroscópicas no podía ser tratado con los métodos matemáticos de la mecánica clásica. Las leyes del movimiento newtoniano no pueden aplicarse al mundo del átomo. Se desarrolló una nueva herramienta teórica denominada *mecánica cuántica* para explicar los resultados experimentales.

A. Mecánica cuántica

Niels Bohr modificó el «modelo planetario» de Rutherford de forma que los electrones quedaban restringidos a un número limitado de órbitas, asociando cada

órbita a un *nivel de energía específico*. Se decía que los niveles de energía estaban *cuantizados*, y se asignaron *números cuánticos* (números enteros específicos) a cada órbita electrónica.

A mediados de la década de 1920 aparecieron las teorías de la mecánica cuántica que aportan una base general para la comprensión moderna de la estructura de los átomos y de las moléculas. El físico De Broglie propuso que los electrones tenían características tanto de partículas como de ondas. La demostración de que la luz tiene tanto las propiedades de una onda como el momento asociado a las partículas pudo haber inspirado la sugerencia de De Broglie.

Un concepto fundamental para la aplicación de la mecánica cuántica al átomo es el *principio de incertidumbre de Heisenberg*, que indica que *no es posible determinar simultáneamente la posición precisa y el momento de un electrón*. No podemos —en términos de la mecánica cuántica— representar un electrón como un punto en el espacio o como una partícula moviéndose de acuerdo con una trayectoria determinada.

El impacto de la mecánica cuántica sobre el pensamiento científico fue realmente enorme. Además de Werner Heisenberg, laureado con el premio Nobel de física en 1932 por su contribución a la creación de la mecánica cuántica, como mínimo otros nueve premios Nobel pueden ser relacionados con los primeros descubrimientos en dicha área.

B. Orbitales atómicos

Schrodinger desarrolló una *ecuación de onda* que representaba un electrón asociado a un núcleo atómico. La solución de la ecuación de onda para el átomo de hidrógeno llevó a tres tipos diferentes de números cuánticos para describir la orientación espacial del electrón con respecto al núcleo. Al calcular las energías de los electrones correspondientes a las distintas soluciones de la ecuación de onda se halló que coincidían exactamente con las diferencias entre los distintos niveles de energía del átomo de hidrógeno, conocidas ya por espectroscopia. Los resultados obtenidos para el átomo de hidrógeno siguen siendo el modelo para átomos más complejos, aunque se encuentran más allá de la capacidad razonable de los ordenadores más sofisticados.

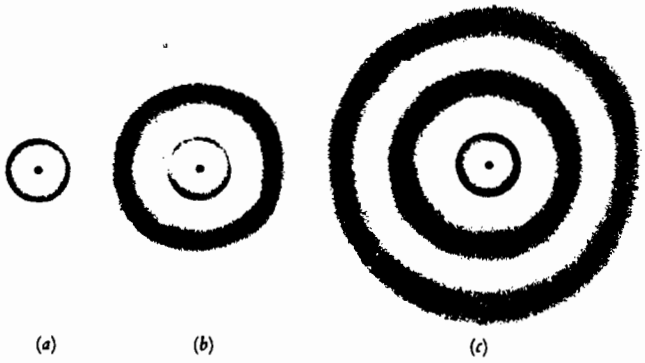
Las soluciones de la ecuación de onda para describir un electrón se designan en general por la letra griega psi (ψ). Las soluciones se designan *orbitales* por analogía con las órbitas del modelo planetario clásico. Mientras que una órbita es la ecuación de una línea, un orbital es una función matemática que tiene un valor finito para cualquier lugar del espacio.

El valor del cuadrado de la función de onda (ψ^2) en cualquier punto del espacio se considera como una medida de la probabilidad de hallar el electrón en aquel lugar preciso. La solución de la ecuación de onda para un átomo de hidrógeno con su electrón en el nivel cuántico de energía menor (número cuántico principal=1) describe una región esférica de probabilidad electrónica alrededor del núcleo (fig. 3-1*a*). Dicha región es un *orbital* atómico 1*s*, con una probabilidad mayor de un 95 por 100 de encontrar al electrón a menos de 1,7 A (170 pm*) del núcleo.

* El picómetro ($pm=10^{-12}$ m) es una unidad de longitud del SI (Sistema Internacional). Para pasar de A a pm hay que multiplicar por 100.

FIGURA 3-1

Forma de los orbitales atómicos *(a)* 1*s*, *(b)* 2*s* y *(c)* 3*s*.



Cuando se resuelve la ecuación de onda para un electrón situado en el nivel de energía superior siguiente (número cuántico principal=2), la solución describe dos regiones esféricas de elevada probabilidad electrónica. Una de ellas está cerca del núcleo como el orbital 1*s*, y la otra se encuentra más alejada. El segundo orbital atómico se designa 2*s* (fig. 3-1*b*). Un resultado semejante, pero con tres regiones de elevada probabilidad electrónica, se obtiene para el orbital atómico 3*s* (figura 3-1*c*).

Las soluciones de la ecuación de onda para el segundo nivel cuántico de energía de un átomo de hidrógeno describen tres orbitales atómicos adicionales, simétricos con respecto a tres ejes perpendiculares entre sí, y que poseen la máxima probabilidad electrónica en regiones (*lóbulos*) situados a cada lado del núcleo, pero probabilidad electrónica cero en el núcleo. [Un punto de probabilidad cero ($\psi^2=0$) se conoce como *nodo* en el campo de los fenómenos ondulatorios.]

Los tres orbitales son de igual energía (algo mayor que la de los orbitales 2*s*) y están orientados entre sí formando ángulos rectos (90°). Se designan como orbitales atómicos $2p_x$, $2p_y$ y $2p_z$ (fig. 3-2), siendo x, y y z los ejes de los orbitales que corresponden a las tres coordenadas cartesianas tridimensionales.

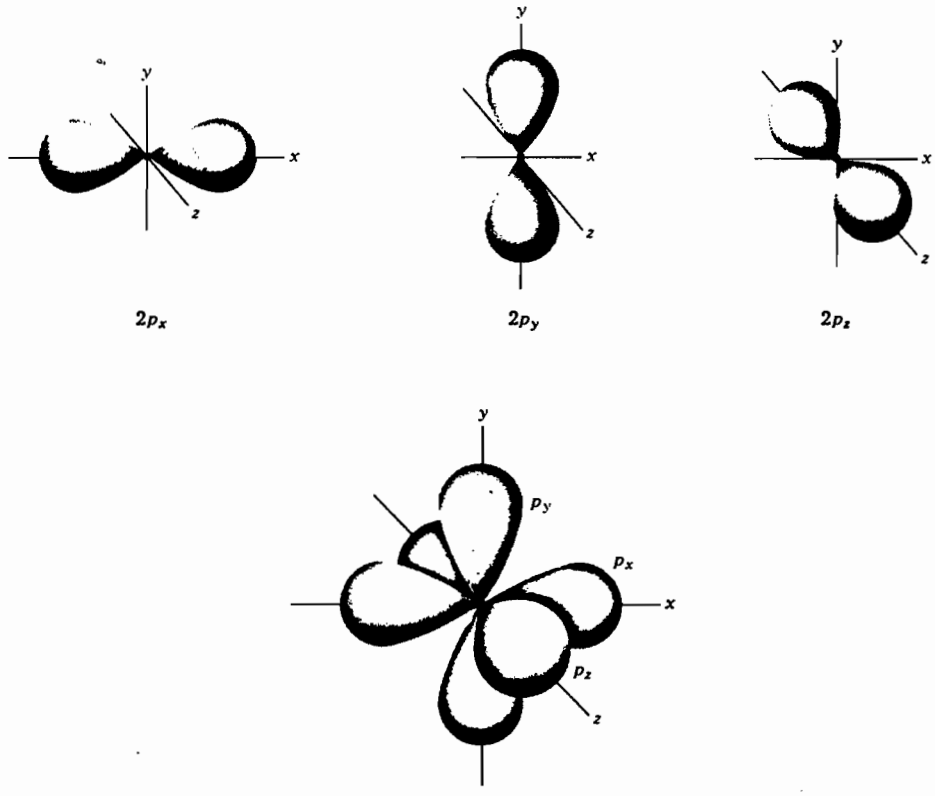
Mediante la utilización de los orbitales 1*s*, 2*s* y 2*p* podemos describir la configuración electrónica de la mayoría de átomos de las moléculas orgánicas. Cuando se calculan los orbitales de átomos situados por debajo del segundo período de la tabla periódica, como por ejemplo azufre o fósforo, hay que considerar orbitales atómicos 3*s*, 3*p* y cinco 3*d* adicionales. La figura 3-3 ilustra los niveles de energía relativa de los orbitales atómicos de mayor interés en química orgánica.

C. Configuraciones electrónicas

En las soluciones de la ecuación de onda para el átomo de hidrógeno aparecen tres números cuánticos, que se utilizan para asignar electrones a niveles de energía específicos, como los orbitales atómicos *s*, *p* y *d*. Sin embargo, los conceptos de

FIGURA 3-2

Forma de los orbitales atómicos 2*p*.



la mecánica cuántica requieren cuatro números cuánticos para designar unívocamente a un electrón. El cuarto, conocido como *número cuántico de spin*, puede tener sólo dos valores, +1/2 y −1/2. El resultado de esta restricción teórica se expresa mediante el *principio de exclusión de Pauli*, que establece que *en un orbital atómico determinado sólo pueden acomodarse dos electrones*. Los dos electrones asignados a un orbital atómico específico deben tener números cuánticos de spin opuestos, es decir, estar *apareados*.

FIGURA 3-3

Niveles relativos de energía de los orbitales atómicos.

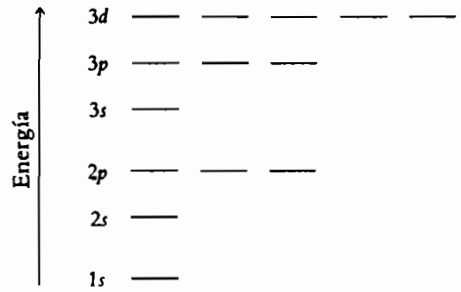
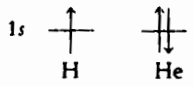


FIGURA 3-4



Configuraciones electrónicas de los elementos del primer período.

Podemos ahora desarrollar una imagen de la configuración electrónica de alguno de los átomos del sistema periódico. Los electrones se asignan a los orbitales atómicos de uno en uno, de forma que se completen los orbitales de un nivel de energía determinado antes de empezar a llenar los del nivel superior siguiente. Los electrones se designan en general mediante una flecha dirigida hacia arriba (↑) o hacia abajo (↓), para representar los dos posibles estados de spin.

Un átomo de hidrógeno en su forma más estable posee un electrón situado en el orbital atómico 1*s*. Para el átomo de helio, el orbital atómico de menor energía es también el 1*s*. Dos electrones, cada uno con un número cuántico de spin opuesto, se encontrarán en el orbital 1*s*, que quedará así completo, resultando una configuración de gas inerte (fig. 3-4).

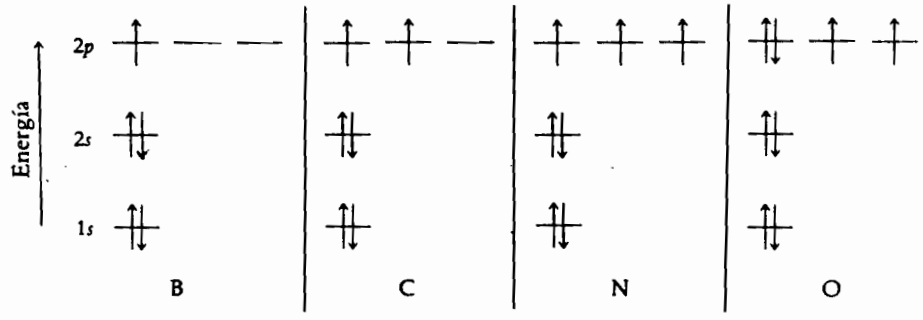
Los átomos del segundo período del sistema periódico tienen orbitales atómicos accesibles a partir de los niveles cuánticos primero y segundo, es decir, 1*s*, 2*s* y 2*p*. Los electrones se asignan primero al orbital 1*s*, luego al 2*s*, y finalmente a los orbitales 2*p*. Cuando los electrones se colocan en orbitales de la misma energía (orbitales degenerados), la *regla de Hund* establece que *los electrones de igual spin se colocan aislados en cada uno de los orbitales degenerados antes de aparear dos electrones*. En la figura 3-5 se muestran las configuraciones electrónicas de algunos elementos del segundo período.

PROBLEMA 3-1 | **Represente las configuraciones electrónicas del flúor, neón y cloro.**

3-2 ORBITALES MOLECULARES Y ENLACE

La mecánica cuántica proporciona una imagen de la configuración electrónica de un átomo de hidrógeno que sirve como modelo para otros átomos. Las ideas

FIGURA 3-5



Configuraciones electrónicas de algunos elementos del segundo período.

desarrolladas para un átomo aislado pueden ser extendidas a las interacciones entre átomos, es decir, al enlace. En esta sección veremos que las soluciones de las ecuaciones de onda utilizadas para describir los electrones de dos átomos individuales pueden combinarse para dar *orbitales* moleculares. Las reglas desarrolladas para operar con orbitales atómicos pueden modificarse para ser aplicadas a orbitales moleculares. Los resultados son que las funciones de probabilidad describen entonces los electrones correspondientes a los enlaces químicos.

A. Combinación lineal de orbitales atómicos

La descripción mecánico-cuántica aproximada más simple de los electrones de un enlace químico procede de la combinación de funciones de onda del tipo de las del hidrógeno (ψ_1 y ψ_2) para los dos átomos. La nueva función de onda es *una combinación lineal de orbitales atómicos* (LCAO).

De forma similar a las ondas generadas sobre la superficie de un estanque, las funciones de onda electrónicas pueden interaccionar de una forma constructiva o destructiva. La combinación constructiva de orbitales atómicos incrementa la probabilidad electrónica entre los núcleos, conduciendo a un *orbital molecular enlazante* (Φ_B). Un *orbital molecular antienlazante* (Φ_A) resulta, por el contrario, de la interacción destructiva, y tiene una región de probabilidad electrónica cero (un *nodo*) entre los núcleos (fig. 3-6).

$\Phi_A = N(\Psi_1 - \Psi_2)$ Antienlazante
$\Phi_B = N(\Psi_1 + \Psi_2)$ Enlazante

En este ejemplo se han combinado dos orbitales atómicos para formar dos orbitales moleculares. El número de orbitales moleculares debe de ser siempre igual al de orbitales atómicos que se combinan. (El término N se introduce como factor matemático de normalización.)

Los electrones se asignan a los orbitales moleculares utilizando los mismos criterios que para los orbitales atómicos.

FIGURA 3-6

Diagrama esquemático de probabilidad electrónica para los orbitales moleculares enlazantes y antienlazantes derivados de la combinación lineal de orbitales atómicos 1s del hidrógeno.

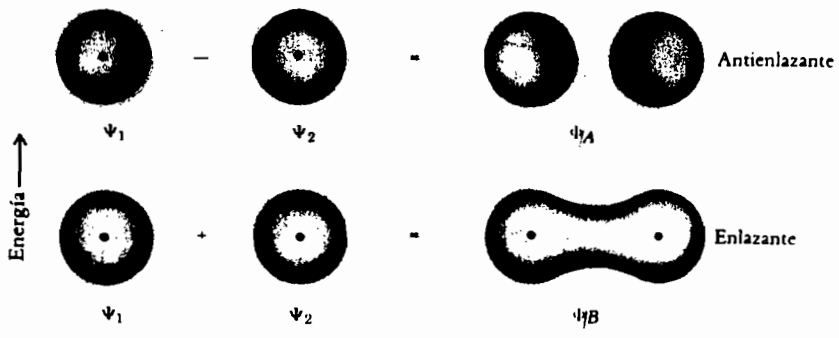
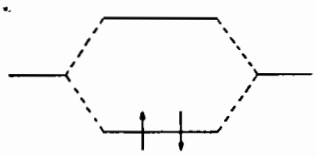


FIGURA 3-7



Aproximación gráfica a la configuración electrónica derivada de la combinación de dos orbitales atómicos del hidrógeno.

1 Los orbitales moleculares se rellenan comenzando por los niveles energéticos más bajos.

2 Los electrones se introducen aislados en los orbitales degenerados, con el mismo número cuántico, antes de colocarlos apareados.

3 En un orbital molecular no pueden colocarse más de dos electrones apareados.

La formación de la molécula de hidrógeno ilustra el método. De la forma más simple, podemos representar gráficamente dos orbitales atómicos del hidrógeno idénticos, combinándose para dar lugar a un orbital molecular enlazante y otro antienlazante. El orbital molecular enlazante es energéticamente más favorable que los orbitales atómicos originales, mientras que el antienlazante es menos favorable. Dos electrones —uno de cada átomo— quedan colocados en el orbital molecular enlazante, quedando el antienlazante vacante en el estado fundamental de la molécula de hidrógeno (fig. 3-7).

B. Enlaces sigma y pi

La interacción favorable entre los orbitales atómicos 1*s* de dos átomos de hidrógeno produce un orbital molecular que es cilíndricamente simétrico con respecto al eje internuclear.

Un electrón asignado a un orbital molecular de este tipo tiene una elevada probabilidad de estar localizado en el volumen situado entre los núcleos. El enlace formado cuando los dos electrones ocupan un orbital molecular así se denomina *enlace sigma* (σ). El correspondiente orbital antienlazante se denomina *sigma asterisco* (σ*).



Orbitales atómicos 1*s* de dos átomos de hidrógeno



Recubrimiento de un par de orbitales 1*s*



Orbital molecular del enlace σ de una molécula de H_2

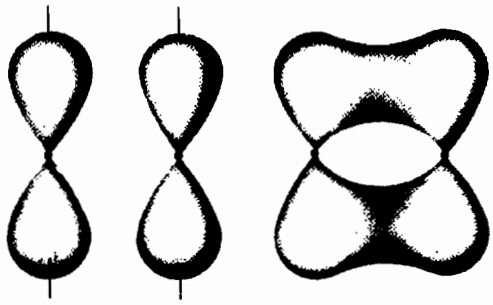
También pueden combinarse orbitales atómicos de dos tipos diferentes para producir el orbital molecular de un enlace *sigma*. Un orbital atómico 1*s* y otro 2*p* conducen a un orbital molecular de forma algo diferente que la del formado por dos orbitales atómicos 1*s* o dos orbitales atómicos 2*p*, aunque la mayor probabili-

dad electrónica se halla de nuevo orientada simétricamente alrededor del eje internuclear. *Los orbitales moleculares de enlaces sigma se utilizan en general para colocar electrones que intervienen en la formación de enlaces sencillos en las moléculas orgánicas.*



Orbital 1*s* | Orbital 2*p* | Recubrimiento de orbitales 1*s* y 2*p* | Orbital molecular de enlace *sigma*

Los átomos que se mantienen unidos por un enlace sigma también pueden tener orbitales atómicos *p* cuyos ejes sean perpendiculares al del enlace sigma. La interacción lateral de dichos orbitales *p* conduce a *orbitales moleculares enlazantes pi* (π), y a los correspondientes antienlazantes *pi asterisco* (π^*). Los electrones asignados a los orbitales enlazantes tienen una gran probabilidad de estar localizados en regiones por encima y debajo del eje internuclear. *Los enlaces múltiples de las moléculas orgánicas son la combinación de un enlace sigma y de uno o dos enlaces pi.*



Dos orbitales paralelos | Un orbital molecular enlazante π

3-3 ORBITALES HIBRIDOS

La extensión de los conceptos de los orbitales atómicos a las moléculas proporciona una correlación razonable con las propiedades de la molécula de hidrógeno, pero no explica muchas de las características de compuestos más complejos. Pauling y Slater aportaron una nueva descripción del enlace mediante la introducción de la idea de *orbitales híbridos*.

Veamos cómo esta idea puede explicar la orientación espacial de los enlaces en las moléculas orgánicas.

A. Carbono tetraédrico - Orbital híbrido sp^3

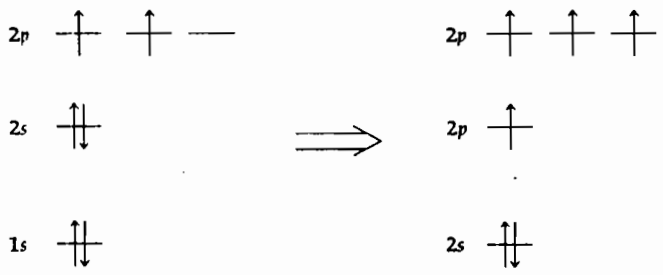
El metano es el hidrocarburo más sencillo con un átomo de carbono tetracoordinado. Se sabe que la molécula posee cuatro enlaces carbono-hidrógeno equivalentes, con ángulos idénticos entre ellos.

De hecho, un átomo de carbono contiene cuatro electrones en el segundo nivel cuántico (fig. 3-5). Sin embargo, los dos asignados al orbital 2*s* se encuentran apareados y, en consecuencia, no pueden ser utilizados para formar enlaces. Entonces, ¿cómo puede la teoría de orbitales moleculares explicar los cuatro enlaces equivalentes del metano?

Una solución que podría conducir a cuatro electrones disponibles para formar enlaces es aceptar que un electrón sea promovido desde el orbital 2*s* al vacante 2*p*. Aunque la promoción de un electrón a un nivel superior requiere energía adicional, la formación de un nuevo enlace compensa sobradamente la energía requerida. De esta forma, quedan disponibles cuatro electrones desapareados para formar enlaces con cuatro átomos de hidrógeno (fig. 3-8).

FIGURA 3-8

Promoción de un electrón 2*s* a un orbital 2*p* del carbono.



Sin embargo, esta solución teórica no resuelve todavía el problema del enlace del metano. Un enlace que utilice el orbital 2*s* del carbono habría de ser con seguridad distinto de los otros tres enlaces que podrían formarse con orbitales 2*p*.

La mecánica cuántica resuelve este dilema mediante la formulación de *orbitales híbridos*, que son derivados de la mezcla del orbital 2*s* y los tres orbitales atómicos 2*p* del carbono. Los *cuatro* orbitales híbridos *equivalentes* que resultan se denominan sp^3. Sus ejes se encuentran orientados en el espacio hacia los vértices de un tetraedro regular, es decir, los ángulos entre los ejes de los orbitales son de 109,5° (fig. 3-9).

Un electrón localizado en un orbital híbrido sp^3 tiene una gran probabilidad de encontrarse a un lado del núcleo. Una razón para introducir los orbitales híbridos es que el mayor *recubrimiento de orbitales* a lo largo del eje de los lóbulos más grandes conduce a una formación de enlaces más favorable, que compensa la energía requerida para formar los orbitales híbridos. Pueden combinarse distintos tipos de orbitales para formar enlaces σ.



Orbital *s* — Orbital sp^3 — Recubrimiento de orbitales atómicos *s*-sp^3 — Orbital del enlace σ a partir de un carbono sp^3 y un hidrógeno *s*



Recubrimiento de orbitales atómicos sp^3-sp^3

Orbital del enlace σ a partir de dos orbitales atómicos híbridos sp^3 del carbono

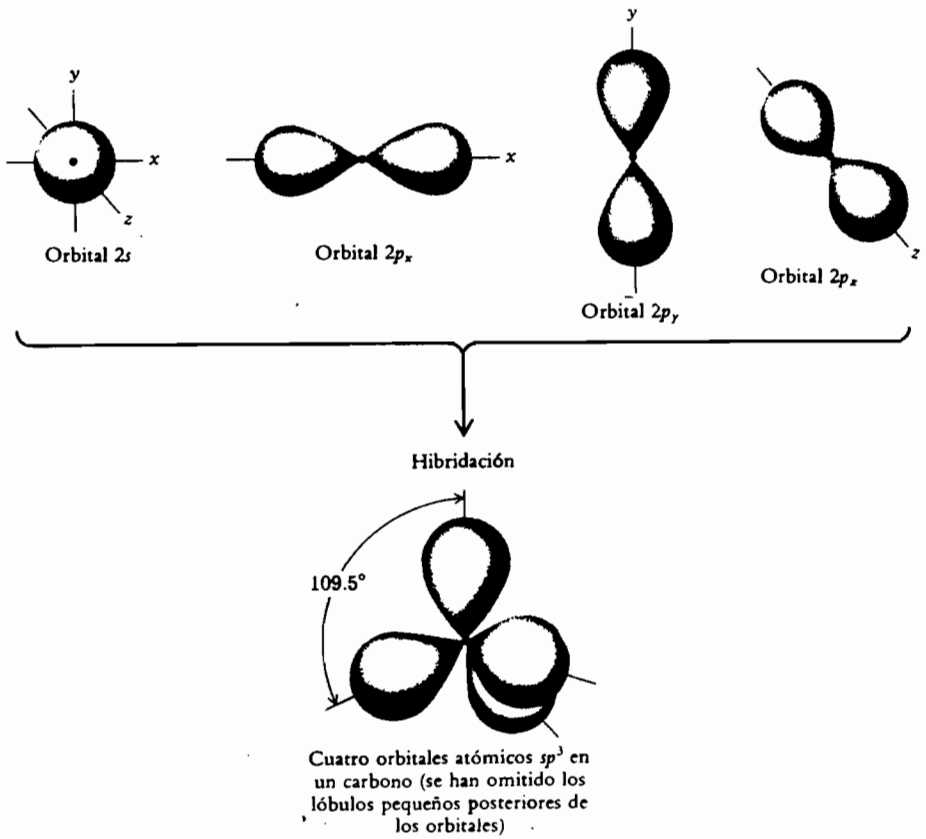
PROBLEMA 3-2 | **Dibuje una representación de orbitales del metano y otra del etano.**

B. Orbitales híbridos sp^2 y sp

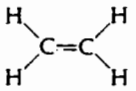
El eteno (etileno) es el hidrocarburo más sencillo con un doble enlace carbono-carbono. Los seis átomos, dos carbonos y cuatro hidrógenos, se encuentran sobre un plano común a todos ellos, con ángulos de enlace de aproximadamente 120°.

FIGURA 3-9

Generación de cuatro orbitales híbridos sp^3.

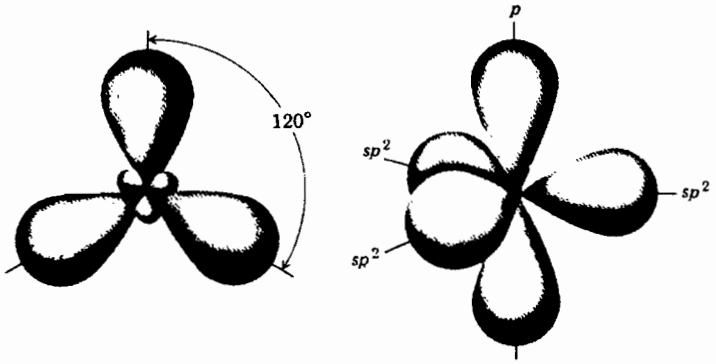


Cuatro orbitales atómicos sp^3 en un carbono (se han omitido los lóbulos pequeños posteriores de los orbitales)



Eteno

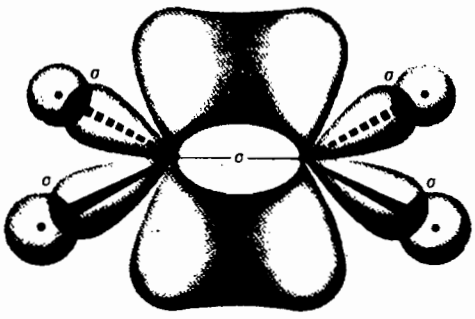
Podemos explicar el enlace del eteno aceptando que cada carbono utiliza tres orbitales híbridos sp^2 y un orbital p. Tres orbitales sp^2 se originan por combinación entre un orbital atómico $2s$ y dos $2p$. Las densidades electrónicas principales (lóbulos orbitales) de los orbitales híbridos sp^2 se encuentran sobre un mismo plano, perpendicular al orbital p no hibridado restante, y con un ángulo de 120° entre sus ejes.



Tres orbitales sp^2 sobre el mismo plano, vistos desde arriba

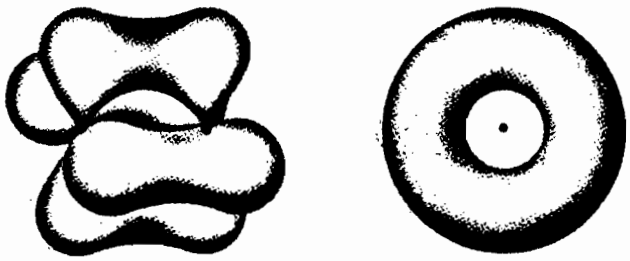
Vista lateral

El orbital molecular resultante del recubrimiento de dos orbitales híbridos sp^2, procedentes respectivamente de cada carbono, acomoda los dos electrones del enlace σ carbono-carbono. El recubrimiento paralelo del orbital p de cada carbono forma el orbital molecular del enlace π. Los dos orbitales sp^2 restantes de cada carbono, al combinarse con los orbitales $1s$ del hidrógeno, forman los orbitales moleculares y los enlaces correspondientes con los cuatro hidrógenos.



Representación de los orbitales del eteno

Para describir los triples enlaces hay que utilizar dos orbitales *sp* y dos orbitales *p* de cada átomo de carbono. La mezcla de un orbital 2*s* y un orbital 2*p* da lugar a dos orbitales híbridos *sp* con sus ejes situados de forma lineal (180°). Los ejes de los dos orbitales 2*p* restantes sobre cada carbono quedan situados a 90° de los orbitales *sp* y también a 90° entre sí. El recubrimiento de los dos pares de orbitales *p* paralelos conduce a una densidad electrónica π cilíndricamente simétrica con respecto del enlace σ carbono-carbono.



Vista lateral Vista desde un extremo

Orbitales π de un triple enlace

PROBLEMA 3-4

Represente los orbitales de:
a Un grupo carbonilo
b Un grupo nitrilo

3-4 ANGULOS DE ENLACE

Hemos visto que la teoría de los orbitales asigna ángulos interorbitales específicos para los orbitales atómicos y sus combinaciones híbridas. Unas relaciones similares pueden aplicarse a los orbitales moleculares y, por tanto, a moléculas reales.

Las moléculas saturadas sustituidas simétricamente, como el metano y el tetracloruro de carbono (tetraclorometano), tienen ángulos de enlace de 109,5° alrededor del átomo de carbono, tal como puede predecirse para el enlace a través de orbitales híbridos sp^3. Sin embargo, los ángulos de enlace correspondientes a un átomo de carbono sustituido de forma no simétrica no son necesariamente todos iguales. El clorometano (CH_3Cl), por ejemplo, tiene ángulos H—C—H de 110° y ángulos H—C—Cl de 108°. De hecho, veremos que los ángulos de enlace de la mayoría de moléculas muestran desviaciones relativamente pequeñas con respecto a los ángulos teóricos que predicen las teorías de orbitales que acabamos de ver.

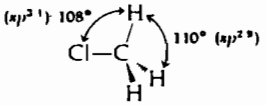
De cualquier forma, como la teoría no es más que una forma de explicar los hechos experimentales, hay que introducir alguna nueva modificación. En general, se utiliza una representación orbitálica ligeramente modificada, que encaja bien con las desviaciones observadas en los ángulos de enlace. Otra forma de explicación se basa en repulsiones entre los pares electrónicos. Veremos que la imagen más convincente de la estructura molecular con frecuencia resulta de la combinación de varios factores conjuntamente.

A. Orbitales híbridos modificados

El modelo de orbitales asigna una dependencia angular específica a las regiones de mayor densidad electrónica (lóbulos) de los orbitales atómicos y sus orbitales híbridos asociados. Los ángulos entre los ejes de los orbitales atómicos *p* son de 90°, mientras que los de los orbitales híbridos son de 109,5° (sp^3), 120° (sp^2) y 180° (*sp*). *Los ángulos interorbitales se incrementan al incrementar el carácter s del orbital.*

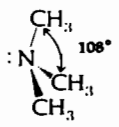
Los orbitales híbridos se representan en general como combinaciones de orbitales atómicos (*sp*, sp^2, sp^3), según números enteros. Sin embargo, como los orbitales híbridos son formulados matemáticamente por combinación de orbitales atómicos, podríamos también obtener una combinación según números no enteros, por ejemplo, $sp^{2.5}$ o $sp^{3.1}$. La única condición restrictiva es que el total de las combinaciones de orbitales que se asignen a cada átomo debe coincidir con el número de orbitales atómicos que dicho átomo posea.

Cuando los ángulos de enlace experimentales difieren de los que se deducen de las combinaciones básicas de orbitales, la teoría predice un cambio en las designaciones de los orbitales. Por ejemplo, los ángulos del clorometano se han utilizado para deducir que el carácter orbital del carbono queda mejor representado como $sp^{3.1}$ para el enlace C—Cl, y como $sp^{2.9}$ para los enlaces C—H*.



Los orbitales híbridos modificados, del tipo del ejemplo anterior, también son consistentes con las predicciones de la densidad electrónica sobre los enlaces sigma. En la molécula de clorometano, el átomo de cloro electronegativo atrae la densidad electrónica, alejándola del átomo de carbono. Como los electrones *s* están más cerca del núcleo que los electrones *p*, podremos esperar que la contribución orbitálica del átomo de carbono al enlace C—Cl tenga menor carácter *s* que la de los enlaces C—H.

Un razonamiento similar puede extenderse a los átomos con electrones no enlazantes. Los ángulos C—N—C de los enlaces de la trimetilamina (*N,N*-dimetilmetanamina) son de 108°. Si consideramos que los cuatro orbitales del nitrógeno deben acomodar los tres enlaces C—N y el par electrónico no enlazante, el modelo que puede predecirse es una geometría tetraédrica (109,5°). Ahora bien, los electrones no enlazantes están cerca del núcleo, ya que no hay ningún enlace que los aleje, por lo que habrá que esperar mayor carácter *s* en el orbital en el que se encuentren. En consecuencia, los orbitales de los enlaces C—N deberán tener mayor carácter *p*, y los ángulos serán ligeramente menores que los del tetraedro*.



* Las líneas en trazo grueso y a rayas representan enlaces fuera del plano (sec. 4-2A).

PROBLEMA 3-4 | **Calcule el porcentaje de carácter *s* y *p* en los orbitales híbridos sp^3, sp^2 y *sp*.**

PROBLEMA 3-5 | **Los ángulos de enlace del átomo de carbono central del propano son C—C—C=112°, y H—C—H=106°. ¿Qué orbitales híbridos aproximados podrán ser asignados a los enlaces?**

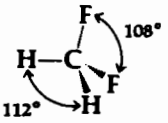
B. Repulsiones de los pares electrónicos de la capa de valencia

La dependencia angular de los orbitales moleculares es una de las explicaciones de los ángulos de enlace. Otra manera, muy simple, de racionalizar el problema se basa en la idea de que los pares de electrones, tanto enlazantes como antienlazantes, tenderán a separarse todo lo posible unos de otros. Esta *teoría de la repulsión de los pares electrónicos de la capa de valencia (VSEPR)* es una estupenda herramienta de predicción de los principales aspectos de la geometría molecular.

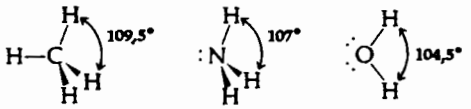
Consideremos el átomo de carbono simétricamente sustituido del metano. Todos los enlaces con los átomos de hidrógeno son idénticos; por tanto, será de esperar que los pares de electrones enlazantes se repelerán entre sí todos con igual fuerza. El resultado de la repulsión mutua de cuatro pares de electrones idénticos es que los enlaces carbono-hidrógeno estarán dirigidos hacia los vértices de un tetraedro regular.

Podemos aplicar la teoría VSEPR a átomos de carbono tetracoordinado que no estén simétricamente sustituidos. En el clorometano, el átomo de cloro electronegativo atrae la densidad electrónica, alejándola del carbono central. Las repulsiones de pares electrónicos sobre el enlace carbono-cloro decrecen, y, en consecuencia, los ángulos de enlace Cl—C—H serán menores que los del tetraedro.

PROBLEMA 3-6 | **Utilice la teoría VSEPR para explicar los ángulos de enlace observados en el difluorometano.**



Los pares electrónicos no enlazantes están más cerca del núcleo que los enlazantes, por lo que las repulsiones que generan serán en consecuencia mayores. Los ángulos de enlace en una secuencia de compuestos en los que el átomo central posee cero, uno, y dos pares de electrones no enlazantes ilustran este efecto.



Metano **Amoniaco** **Agua**

PROBLEMA 3-7

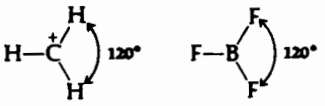
Proponga una explicación, de acuerdo con la teoría VSEPR, para las observaciones siguientes:

a Los ángulos de enlace H—N—H del catión amonio (NH^+_4) son mayores que los ángulos de enlace H—N—H del amoniaco (NH_3).

b Los ángulos de enlace del sulfuro de hidrógeno (H—S̈—H) son menores que los de la fosfina ($:PH_3$).

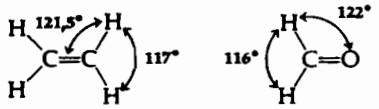
c Los ángulos de enlace del H_2S (92°) y de la PH_3 (93°) son mucho más pequeños que los ángulos de enlace del NH_3.

El trifluoruro de boro y el catión metilo son planos y poseen ángulos de enlace de 120°. En cada una de dichas especies, las repulsiones entre los pares electrónicos de tres enlaces equivalentes conducen a una *estructura plana trigonal*.



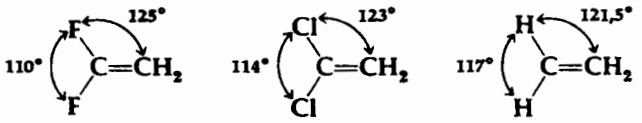
Catión metilo **Trifluoruro de boro**

Los átomos de carbono tricoordinados de un alqueno o de un grupo carbonilo también forman enlaces con ángulos cercanos a los 120°, pero en estos casos el doble enlace insaturado tiene dos pares de electrones —los de los enlaces σ y π. Las repulsiones creadas por estos dos pares son algo mayores que las producidas por los enlaces sencillos, por lo que se observa una desviación con respecto a la geometría trigonal exacta de 120°.



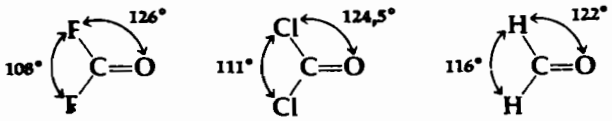
PROBLEMA 3-8

Utilice la teoría VSEPR para explicar los distintos ángulos de enlace de los siguientes compuestos:



PROBLEMA 3-9

a Proponga una explicación para el cambio de ángulos de enlace en la siguiente serie de compuestos:



b Explique la diferencia entre los ángulos de enlace de los compuestos carbonílicos de la parte a y los de los alquenos, muy relacionados con ellos, del problema 3-8.

c ¿Influye el tamaño de los átomos en los ángulos de enlace, en los ejemplos de los problemas 3-8 y 3-9a?

Otro factor que tiene una importante influencia sobre la forma y propiedades de las moléculas es la *repulsión no debida a enlace* entre los átomos de la molécula. El tamaño efectivo de un átomo o grupo viene dado por el *radio de van der Waals* del mismo. Cuando dos átomos que no están enlazados entre sí se encuentran a distancia inferior a sus radios de van der Waals se genera una fuerte repulsión. Las interacciones espaciales son, en parte, simplemente consecuencia de que dos objetos no pueden ocupar el mismo espacio al mismo tiempo. Veremos que estos *efectos estéricos* tienen una gran importancia en la interpretación de la reactividad química.

PROBLEMA 3-10 **Utilice tanto la teoría de los orbitales híbridos como la teoría VSEPR para predecir:**

a El ángulo de enlace C—C—C del aleno (1,2-propadieno).

b La forma geométrica del anión del carbono tricoordinado (un carbanión $H_3C:^-$).

3-5 ENERGIAS Y LONGITUDES DE ENLACE

Todos estamos familiarizados con el proceso químico conocido como combustión. La combustión de los hidrocarburos gaseosos, como el metano, o de los componentes de la gasolina y el carbón proporciona la energía que mueve nuestro mundo industrial. Estas reacciones son *exotérmicas,* ya que de ellas se desprende energía.

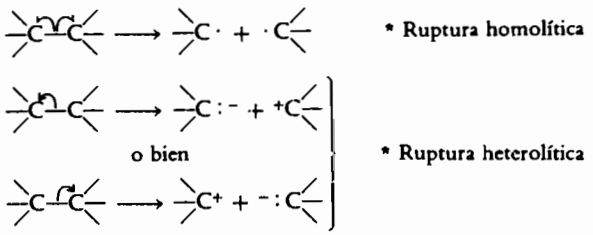
En esta sección veremos que la energía de una reacción química se debe principalmente a las energías de los enlaces que se rompen o forman. No todas las reacciones son exotérmicas. Las que tienen como resultado la absorción de calor se conocen como *reacciones endotérmicas.* En el capítulo 6 consideraremos con más detalle las reacciones orgánicas desde el punto de vista de sus características energéticas, y veremos por qué muchas reacciones exotérmicas no tienen lugar de forma espontánea.

A. Energías de enlace

La energía cinética es la energía del movimiento, por ejemplo, de un objeto. Los movimientos de vibración, rotación y traslación de las moléculas son manifestaciones de energía cinética. Por el contrario, la energía potencial es la proporcionada a

un objeto por una fuerza externa que actúa sobre el mismo. Las fuerzas gravitacionales son una fuente de energía potencial familiar a todos. La energía de un enlace químico es también una forma de energía potencial que tiene su origen en las fuerzas atractivas entre lós átomos.

Para romper un enlace químico es necesario suministrar energía a una molécula (proceso endotérmico), mientras que cuando se forma un enlace se libera energía (proceso exotérmico). Podemos distinguir dos formas distintas de romper un enlace químico. En una de ellas, el par de electrones del enlace se separa, quedando un electrón con cada átomo de los que constituían el enlace original. El proceso se conoce como *homólisis* del enlace, o *ruptura homolítica*. La otra forma, mucho más frecuente en nuestros estudios sobre las reacciones orgánicas, es la llamada *heterólisis* o *ruptura heterolítica*, en la que los dos electrones del enlace quedan sobre uno u otro de los átomos constituyentes del enlace original.



La energía que interviene en la formación o ruptura de enlaces durante una reacción química se conoce como *calor de reacción*, y se mide como cambio de entalpía (ΔH). En términos termodinámicos hay una relación precisa entre el calor de reacción y el contenido en entalpía estándar de los productos y los reactivos.

$$\Delta H^\circ_{\text{reacción}} = \Delta H^\circ_{\text{productos}} - \Delta H^\circ_{\text{reactivos}}$$

El superíndice indica que los cambios de entalpía se refieren a productos y reactivos en sus estados estándar (25° C y una presión de una atmósfera). Alternativamente, las medidas pueden determinarse bajo condiciones distintas, y ser extrapoladas a las condiciones normales o estándar. Se conocen numerosos datos que permiten saber el cambio de entalpía estándar de muchas reacciones, aunque todavía no son asequibles los correspondientes a la mayoría de procesos orgánicos. Por otra parte, con frecuencia deseamos conocer aproximadamente los cambios energéticos de reacciones que todavía no se han llevado a cabo, para saber si son o no termodinámicamente posibles. Pueden establecerse valores aproximados por comparación de las energías de los enlaces que se alteran al pasar de los reactivos a los productos.

Consideremos, por ejemplo, la reacción,

* Las flechas curvas se utilizan para indicar esquemáticamente el movimiento de los electrones. Con frecuencia se utilizan flechas con sólo media cabeza para representar movimientos de electrones aislados, y flechas normales para los pares de electrones.

$$Cl_2 + CH_4 \longrightarrow CH_3Cl + HCl$$

Metano **Clorometano**

Enlaces formados	*kcal/mol*	*(kJ/mol)**
C—Cl	81	(339)
H—Cl	103	(431)
Enlaces rotos		
C—H	99	(414)
Cl—Cl	58	(243)

Como la ruptura de enlaces requiere energía ($\Delta H > 0$), y la formación de enlaces libera energía ($\Delta H < 0$), tendremos:

$\Delta H°_{\text{reacción}} = (99 + 58) - (81 + 103) = -27$ kcal/mol
[o bien $(414 + 243) - (339 + 431) = -113$ kJ/mol

El valor estimado del calor de reacción, −27 kcal/mol, indica que la reacción causará un gran descenso en la entalpía del sistema, lo cual nos dice que la reacción es exotérmica ($\Delta H < 0$), y que se liberará calor *si tiene lugar*. El hecho de que una reacción sea exotérmica no garantiza que tenga lugar. En el capítulo 6 (sec. 6-5) veremos que las velocidades de las reacciones químicas vienen gobernadas también por otros parámetros termodinámicos adicionales, incorporados en la cantidad conocida como *energía de activación*.

Las energías de enlace se pueden especificar de dos formas. Mediante una *energía de enlace promedio* podemos tener una medida del promedio de energía de todos los enlaces similares de la molécula. Con la *energía de disociación de enlace* tendremos una medida de la energía requerida para romper homolíticamente un enlace específico.

Consideremos las dos formas de designar las energías de enlace del metano. La ruptura homolítica de los cuatro enlaces carbono-hidrógeno requiere 397 kcal/mol (1660 kJ/mol). La energía promedio de un enlace C—H del metano será, por tanto, 99,3 kcal/mol (415 kJ/mol).

$$CH_4 \longrightarrow \cdot\dot{C}\cdot + 4\,H\cdot \qquad \Delta H° = 397 \text{ kcal/mol } (1660 \text{ kJ/mol})$$

Si consideramos la energía necesaria para romper cada uno de los enlaces individuales del metano, veremos que cada ruptura requiere energías distintas. En este caso nos referimos a energías de disociación, que reflejan el efecto del fragmento de molécula restante sobre el enlace que se está rompiendo.

$$CH_4 \longrightarrow \cdot CH_3 + H\cdot \qquad \Delta H° = 102 \text{ kcal/mol } (427 \text{ kJ/mol})$$

$$\cdot CH_3 \longrightarrow \cdot\dot{C}H_2 + H\cdot \qquad \Delta H° = 110 \text{ kcal/mol } (460 \text{ kJ/mol})$$

$$\cdot\dot{C}H_2 \longrightarrow \cdot\dot{C}H + H\cdot \qquad \Delta H° = 104 \text{ kcal/mol } (435 \text{ kJ/mol})$$

$$\cdot\dot{C}H \longrightarrow \cdot\dot{C}\cdot + H\cdot \qquad \Delta H° = 81 \text{ kcal/mol } (339 \text{ kJ/mol})$$

* Los kilojulios por mol (kJ/mol) son unidades del SI (Sistema Internacional). Para convertir kcal/mol en kJ/mol hay que multiplicar por 4,18.

TABLA 3-1

Energías promedio de enlace $\Delta H°$ a 25°.

Moléculas diatómicas			Moléculas poliatómicas		
	kcal/mol	kJ/mol			
H—H	104,2	436	C—H	99	414
F—F	37,5	157	C—C	83	347
Cl—Cl	58,0	243	C=C	146	610
Br—Br	46,3	194	C≡C	200	836
I—I	36,5	153	C—O	86	359
H—F	135,9	568	C=O[1]	192	803
H—Cl	103,1	431	C=O[2]	166	694
H—Br	87,4	365	C=O[3]	176	736
H—I	71,4	299	C=O[4]	179	748
O=O	119,1	498	C—N	73	305
N≡N	225,9	945	C=N	147	615
			C≡N	213	890
			C—F	116	485
			C—Cl	81	339
			C—Br	68	284
			C—I	51	213
			O—H	111	464
			O—O	35	146
			O—Cl	52	217
			O—Br	48	201
			N—H	93	389
			N—N	39	163
			N—O	53	221
			N=N	100	418
			N=O	145	606
			S—H	83	339
			S—S	54	226

1=dióxido de carbono; 2=formaldehído; 3=aldehídos; 4=cetonas.

Una relación de energías promedio (tabla 3-1) revela ciertas generalidades. La mayoría de enlaces sencillos tienen energías entre 50 y 100 kcal/mol (de 200 a 400 kJ/mol). Los enlaces sencillos entre átomos con pares electrónicos no compartidos son en general más débiles, debido a la repulsión entre dichos pares electrónicos. Los dobles y triples enlaces son más fuertes que los sencillos. A medida que descendemos en el sistema periódico, la fuerza de los enlaces decrece.

PROBLEMA 3-11 | **¿Cómo pueden compararse las energías de disociación y las energías promedio en moléculas diatómicas?**

B. Longitudes de enlace

La longitud de un enlace químico es el resultado de un compromiso entre las fuerzas atractivas y repulsivas existentes entre los átomos que lo forman. Se pueden determinar experimentalmente las longitudes de enlace mediante diversas técnicas espectroscópicas y de difracción, y estas medidas proporcionan una distancia promedio entre los átomos, que en realidad se hallan en vibración dentro de la molécula.

Curiosamente, la longitud de cada tipo de enlace varía muy poco entre los distintos compuestos. Los elementos del segundo período forman enlaces con el hidrógeno de una longitud cercana a 1 A (100 pm). Los enlaces sencillos entre elementos del segundo período suelen medir aproximadamente 1,5 A (150 pm), siendo más cortos los dobles y triples enlaces correspondientes. Los átomos por debajo del segundo período forman enlaces relativamente más largos, que les permitan acomodar mejor su mayor tamaño (tabla 3-2).

Por lo general, existe una correlación entre la fuerza de un enlace y su longitud. Cuanto menor es la distancia internuclear más fuerte es el enlace. Por ejemplo, los enlaces sencillos carbono-carbono son más largos que los triples enlaces carbono-carbono (tabla 3-2), y estos últimos son más fuertes (tabla 3-1). En la tabla 3-3 se presentan algunos datos comparativos sobre longitudes y fuerza de enlaces.

PROBLEMA 3-12 | **Proponga una explicación para las longitudes relativas de los enlaces C—C del eteno (1,34 A o 134 pm) y del 1,1,2,2-tetrafluoroeteno (1,31 A o 131 pm).**

3-6 RESUMEN

La mecánica cuántica y los resultados matemáticos que aporta nos dan una imagen de la distribución de la densidad electrónica sobre el núcleo del átomo de

TABLA 3-2

Longitudes de enlace características.

Enlaces C−H		Enlaces C−C		Otros enlaces	
H_3C-H	1,091	H_3C-CH_3	1,541	C—N	1,47
		$H_2C=CH_2$	1,337	C=N	1,30
$H_2\overset{\vert}{C}-H$	1,101	$HC\equiv CH$	1,204	C≡N	1,16
				C—O	1,43
$H\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-H$	1,073			C=O	1,23
				C—Cl	1,78
$-\overset{\vert}{\underset{\vert}{C}}-H$	1,070			C—Br	1,93
				C—I	2,14
$=\overset{\vert}{C}-H$	1,07			N—H	1,01
$\equiv C-H$	1,056			O—H	0,96

TABLA 3-3

Comparación entre longitudes de enlace y energías promedio.

Enlace	Longitud	Energía	
		kcal/mol	kJ/mol
C—H	1,05-1,09	99	414
C—C	1,54	83	347
C=C	1,34	146	610
C≡C	1,20	200	836
C—O	1,43	86	359
C=O	1,23	176-192	736-803
C—Cl	1,78	81	339
C—Br	1,93	68	284

hidrógeno. Los orbitales atómicos que se deducen por este método pueden extenderse a los electrones de otros átomos, e incluso a los orbitales moleculares relacionados con la formación de los enlaces.

Los orbitales atómicos y moleculares simples pueden modificarse mediante el concepto de orbitales híbridos. Las características estructurales de la mayoría de moléculas orgánicas pueden ser racionalizadas mediante la utilización de enlaces formados a partir de orbitales híbridos. Se pueden predecir orientaciones espaciales específicas, relacionadas con los ángulos de enlace, para los enlaces formados por medio de orbitales híbridos sp^3, sp^2 o sp.

Otra forma de racionalizar la geometría molecular se basa en las repulsiones de los pares de electrones de la capa de valencia (VSEPR), sobre la base de que dichas repulsiones explican los ángulos de enlace. La densidad electrónica sobre un enlace en particular puede ser relacionada con las repulsiones entre pares electrónicos y, por tanto, con la forma molecular.

Las energías relacionadas con los enlaces químicos y las distancias entre los átomos de las moléculas se determinan mediante diversas técnicas físicas. Las energías de disociación de enlace dan cuenta, en parte, de la energía requerida por una reacción química, o liberada durante la misma. Las energías de enlace y las longitudes de enlace están en general relacionadas dentro de una serie de moléculas similares. Normalmente, los enlaces más cortos son más fuertes.

3-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

3-13 Utilice los datos de la tabla 3-1 para calcular el calor liberado o absorbido en cada una de las siguientes reacciones:

a $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}—OH \longrightarrow CH_4 + CO_2$

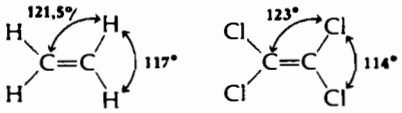
b $(CH_3)_3C—N{=}N—C(CH_3)_3 \longrightarrow (CH_3)_3C—C(CH_3)_3 + N_2$

c $(CH_3)_3COH \longrightarrow (CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2O$

d $CH_3—N{=}O \longrightarrow CH_2{=}N—OH$

3-14 La adición de un electrón a una molécula de hidrógeno conduce al anión del hidrógeno H_2^-, sumamente inestable. Represente la configuración electrónica de dicha especie, e indique por qué es tan inestable.

3-15 Sugiera una explicación sobre la marcada diferencia entre los ángulos de enlace del etileno (eteno) y del 1,1,2,2-tetracloroeteno.



3-16 Prediga el orbital híbrido correspondiente al átomo marcado con la flecha en cada una de las siguientes fórmulas.

a $H_3\overset{\uparrow}{C}-H$ **c** $CH_3\overset{\uparrow}{C}\equiv CH$ **e** $(CH_3)_2\overset{\uparrow}{B}-CH_3$

b $H_3\overset{\uparrow}{C}-CH_2CH_3$ **d** $(CH_3)_3\overset{+}{\underset{\uparrow}{N}}-CH_3$ **f** $(CH_3)_2\overset{\uparrow}{C}=\ddot{N}CH_3$

3-17 El ángulo interorbital correspondiente a los enlaces C—C—C del ciclopropano es de unos 105°.

a ¿Qué indica dicho ángulo en relación con los orbitales moleculares híbridos que intervienen en dichos enlaces?

b Prediga un valor aproximado para el ángulo del enlace H−C−H del ciclopropano.

3-18 El ángulo del enlace H—O—H del agua es 104,5°. Utilice orbitales híbridos y argumentos de la teoría VSEPR para explicar este hecho experimental.

3-19 Proponga una explicación para la disminución de la longitud del enlace C—Cl en la siguiente serie de compuestos.

Compuesto	Longitud del enlace C—Cl, en Å
H_3C-Cl	1,78
ClH_2C-Cl	1,77
Cl_2HC-Cl	1,76
FH_2C-Cl	1,76
Cl_3C-Cl	1,75
F_3C-Cl	1,72

3-20 El radio de van der Waals de un átomo de azufre es mayor que el de un átomo de oxígeno. ¿Cómo puede esto explicar que el ángulo del H—$\ddot{S}$—H (92,2°) sea menor que el del H—$\ddot{O}$—H (104,5°)?

4 LA FORMA DE LAS MOLECULAS. ESTEREOQUIMICA

4-1 ISOMERIA GEOMETRICA

A. Rotación restringida sobre los dobles enlaces. B. Designación de la configuración.

4-2 CONFORMACIONES DE LOS COMPUESTOS ACICLICOS

A. Representaciones de las moléculas tridimensionales. B. Rotación restringida sobre los enlaces sencillos.

4-3 CONFORMACIONES DE LOS COMPUESTOS CICLICOS

A. Tensión angular. B. Ciclohexano. C. Enlaces axiales y ecuatoriales del ciclohexano. D. Otros cicloalcanos. E. Compuestos bicíclicos y policíclicos. F. Carbociclos con tensión.

4-4 QUIRALIDAD Y ACTIVIDAD OPTICA

A. Propiedades de simetría de las moléculas orgánicas. B. Actividad óptica. C. Configuración absoluta. D. Configuración relativa. E. Varios centros quirales. F. Asimetría torsional. G. Fórmulas de proyección de Fischer.

4-5 RESUMEN

4-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

En los capítulos 1 y 2 vimos que una fórmula molecular específica puede corresponder a más de un compuesto químico. Las diferencias en la secuencia de los átomos, enlazados covalentemente, daban lugar a isómeros estructurales que poseían propiedades físicas distintas y nombres diferentes. Podíamos, sin embargo, distinguir entre dichos isómeros mediante simples representaciones bidimensionales.

El capítulo precedente nos reveló que los enlaces que se forman a partir de un átomo no tienen por qué estar necesariamente en un mismo plano. Las moléculas son en realidad entidades tridimensionales. En este capítulo veremos que la orientación relativa de los átomos en el espacio puede tener una influencia significativa en las propiedades de sus compuestos.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular y la misma secuencia de átomos enlazados covalentemente, pero distinta orientación espacial, se denominan *estereoisómeros*. Los estereoisómeros se dividen en dos clases principales. Los que se interconvierten fácilmente a temperatura ambiente, mediante rotaciones sobre enlaces sencillos, se denominan *estereoisómeros conformacionales*. Los que se interconvierten con dificultad bajo condiciones normales, y que, por tanto, pueden ser aislados, se denominan en cambio *estereoisómeros configuracionales*. La interconversión de estereoisómeros configuracionales en general implica algún proceso de ruptura de enlaces.

Debido a la importancia que tiene el poder representar moléculas tridimensionales para inspeccionarlas visualmente, los químicos han ideado diversos modelos moleculares, así como convenciones para representar perspectivas en dos dimensiones. Los modelos son de dos tipos: los que muestran únicamente el armazón estructural (enlaces y núcleos), y los que muestran el tamaño real completo de cada átomo, llamados modelos compactos. Estos últimos tienen cierto valor para determinar la tensión producida por la compresión entre átomos no enlazados, pero no muestran el esqueleto con claridad. Se pueden adquirir algunos modelos estructurales por poco dinero, y son una ayuda inestimable para visualizar las relaciones espaciales entre los átomos y los enlaces de las moléculas. Algunos ejemplos de todos estos modelos se muestran en las figuras 4-1 a 4-3.

A pesar de su gran utilidad para visualizar las moléculas, los modelos pueden ser a veces engañosos. A medida que sepamos más sobre la respuesta de las moléculas reales frente a las fuerzas que las deforman, veremos que los modelos no siempre responden de la misma manera, y pueden darnos una impresión falsa de las tensiones moleculares. En general, los modelos son demasiado rígidos con respecto a la flexión de los ángulos y demasiado flojos con respecto a la rotación de los enlaces sencillos. Los de la variedad compacta son insensibles a la compresión de los átomos no enlazados. Por último, difícilmente un modelo adoptará por sí mismo la correcta conformación de la molécula que representa.

4-1 ISOMERIA GEOMETRICA

Una de las clases más simples de estereoisómeros es la relativa a los dobles enlaces carbono-carbono. La rotación del doble enlace está restringida por la

FIGURA 4-1

Modelo compacto del ácido 2-hexenoico.



FIGURA 4-2

Modelo de armazón estructural del ácido 2-hexenoico.

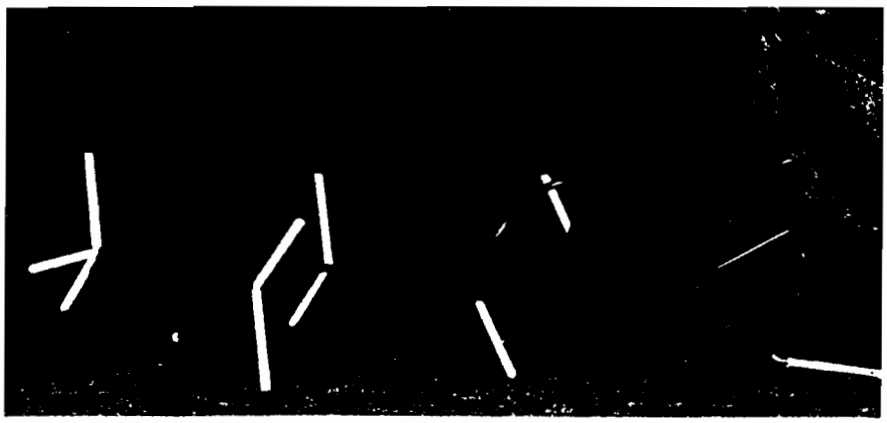
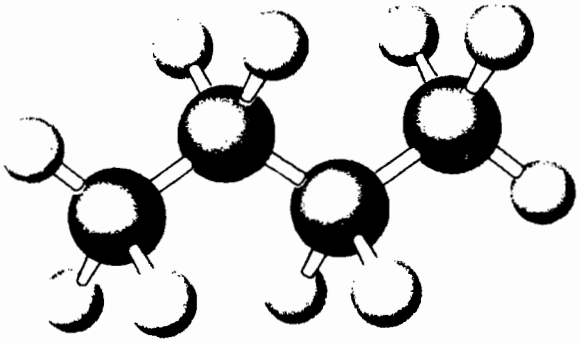


FIGURA 4-3

Modelo de «palos y bolas» del butano.



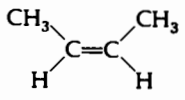
interacción entre los orbitales *p* constituyentes del enlace π (sec. 3-3*B*). La isomería debida a esta rotación restringida se denomina *isomería geométrica*. En esta sección veremos que los isómeros geométricos pueden poseer propiedades físicas y químicas muy distintas, y que, por tanto, son en general fáciles de separar.

A. Rotación restringida sobre los dobles enlaces

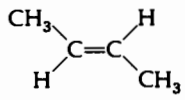
En el capítulo 1 vimos que se podían representar cinco isómeros estructurales con fórmula molecular C_4H_8 (sec. 1-3*D*). Las reglas de nomenclatura introducidas en el capítulo 2 nos permitían asignar un nombre concreto a cada uno de los cinco isómeros, dejando claro que se trataba de compuestos diferentes.

Los resultados experimentales, sin embargo, demuestran que en realidad se pueden aislar seis compuestos de fórmula molecular C_4H_8. Dos de ellos no son isómeros estructurales, pues ambos tienen la secuencia de átomos enlazados covalentemente que denominamos 2-buteno. A temperatura ambiente son gases, con puntos de ebullición de 1° y de 4°.

Nuestro conocimiento sobre la rotación restringida del doble enlace nos permite comprender la relación entre los isómeros del 2-buteno. Uno de ellos tiene los dos grupos metilo al mismo lado del doble enlace, y se denomina comúnmente *cis*-2-buteno. El otro tiene ambos metilos en lados opuestos y se designa como *trans*-2-buteno.



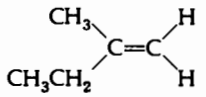
***cis*-2-Buteno**
(p.eb. 4°; p.f. −139°)
Momento dipolar = 0,33 D



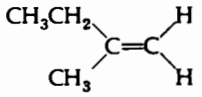
***trans*-2-Buteno**
(p.eb. 1°; p.f. − 106°)
Momento dipolar = 0 D

PROBLEMA 4-1 **Explique la diferencia entre los momentos dipolares del *cis*- y *trans*-2-buteno.**

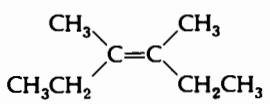
No todos los dobles enlaces conducen a isómeros geométricos. Tan sólo las moléculas en las que *cada átomo de carbono* del doble enlace *posea dos grupos diferentes* podrán existir como isómeros cis-trans. Por ejemplo:



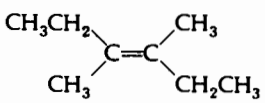
es lo mismo que



pero

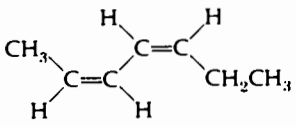


es un isómero de

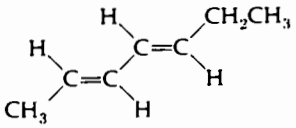


Muchos compuestos poseen más de un doble enlace que pueda dar lugar a isómeros geométricos. El número máximo de isómeros es 2^n, siendo *n* el número

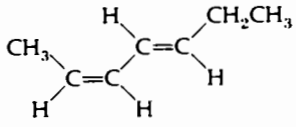
de dobles enlaces con distintos sustituyentes a cada extremo. La palabra «cis» (que indica que grupos similares se encuentran al mismo lado del doble enlace) y la palabra «trans» (que indica que grupos similares se encuentran a lados opuestos del doble enlace) se utilizan habitualmente para designar los isómeros geométricos.



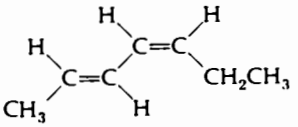
cis-cis-2,4-Heptadieno



trans-trans-2,4-Heptadieno



cis-trans-2,4-Heptadieno



trans-cis-2,4-Heptadieno

PROBLEMA 4-2 **Escriba fórmulas estructurales para los isómeros geométricos del 2,4-hexadieno, dando un nombre para cada una, y explique la observación de que existen tres isómeros en lugar de cuatro.**

PROBLEMA 4-3 **Escriba todas las fórmulas estructurales de los isómeros geométricos de cada uno de los siguientes compuestos, señalando cada doble enlace como cis o trans.**

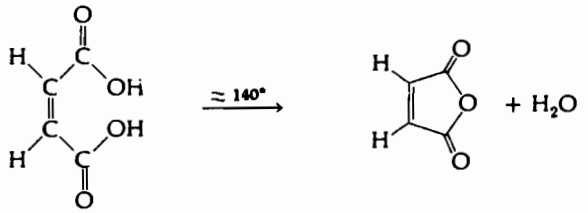
a 3-Metil-3-hexeno
b 1,2-Dibromoeteno
c 2-Cloro-2-buteno
d 2,3-Dimetil-2-penteno
e 4-Metil-3-hexen-1-ol
f 2,5-Octadieno

Si hiciéramos girar los cuatro grupos unidos a los carbonos de un doble enlace plano, de forma que quedaran en dos planos perpendiculares, no podría haber recubrimiento entre los orbitales p, con lo que se perdería el enlace π, quedando tan sólo el enlace σ.

Podemos estimar la barrera a la rotación alrededor de un doble enlace carbono-carbono en términos de energías de enlace. Un enlace sencillo carbono-carbono típico tiene una energía de enlace media (tabla 3-1) de 83 kcal/mol (347 kJ/mol), mientras que la energía de un doble enlace es alrededor de 146 kcal/mol (610 kJ/mol). La diferencia, 63 kcal/mol (263 kJ/mol), es una medida aproximada de la energía requerida para interconvertir los isómeros geométricos de los alquenos sencillos.

Si tenemos en cuenta que la energía térmica asequible a las moléculas a la temperatura ambiente normal sólo basta para promover procesos con barreras de energía por debajo de 15-20 kcal/mol (60-80 kJ/mol), queda claro por qué los isómeros cis-trans son por lo general fáciles de aislar en el laboratorio. Por su resistencia a la interconversión, los isómeros geométricos forman parte de la familia más amplia conocida como estereoisómeros configuracionales.

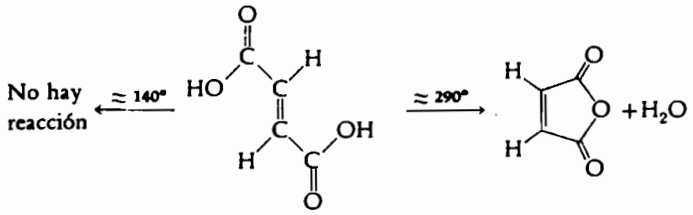
La rotación restringida alrededor del doble enlace carbono-carbono puede tener una influencia en la reactividad química de los isómeros. El ácido butenodioico, por ejemplo, existe bajo dos formas. El isómero cis se denomina ácido maleico, y el trans ácido fumárico. Cuando se calienta el ácido maleico a 140° pierde agua y se forma el correspondiente anhídrido (anhídrido maleico).



Acido maleico
(Acido *cis*-butenodioico)
(p.f. 138°)

Anhídrido maleico

Por el contrario, cuando se calienta el ácido fumárico a 140° no tiene lugar ninguna reacción. Sin embargo, el ácido fumárico puede transformarse en ahídrido maleico a unos 290° La temperatura elevada suministra la energía suficiente para sobrepasar la barrera a la rotación sobre el doble enlace carbono-carbono, y puede alcanzarse la configuración cis requerida para la formación del anhídrido maleico.



Acido fumárico
(Acido *trans*-butenodioico)
(p.f. 287°)

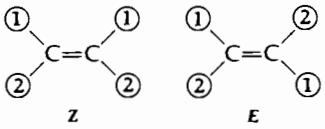
B. Designación de la configuración

Las designaciones cis y trans se han utilizado durante muchos años para indicar las relaciones espaciales de los grupos unidos al doble enlace. La especificación de la configuración de alquenos en los que, como mínimo, uno de los grupos conectados a cada carbono sea el mismo, no presenta problemas. Pero cuando cada carbono está unido a grupos diferentes, la base de comparación es algo arbitraria.

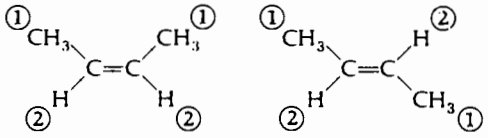
La práctica usual ha sido la de especificar las posiciones relativas de grupos similares. Por ejemplo, la localización de un cloro sobre un carbono del doble enlace puede relacionarse con la de un bromo sobre el otro carbono. En algunos casos se han tomado como criterio para la designación de los isómeros geométri-

cos las relaciones espaciales entre las cadenas carbonadas continuas más largas unidas a cada uno de los dos átomos de carbono insaturados. Sin embargo, en sistemas complejos, dicho método resulta arbitrario y poco útil.

Para eliminar la confusión ha sido adoptado un nuevo sistema para designar la configuración sobre un doble enlace. El método se basa en un sistema de prioridades desarrollado originalmente por Cahn, Ingold y Prelog para ser utilizado con moléculas ópticamente activas (sec. 4-4C). Los grupos sobre cada carbono del doble enlace reciben un orden de prioridad primera (1) o segunda (2), según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog. A continuación se comparan las prioridades de un carbono con respecto a las del otro. Cuando los dos grupos de prioridad primera se encuentran al *mismo lado* del doble enlace, se designa la configuración como *Z* (del alemán *zusammen*, «juntos»). Si los grupos de prioridad primera se encuentran, por el contrario, a *lados opuestos* del doble enlace, la designación es *E* (*entgegen*, «de través»).



En el sistema Cahn-Ingold-Prelog, se asigna la prioridad a los átomos sobre la base del número atómico. *Se asigna mayor prioridad a los átomos de mayor número atómico*. Consideremos los isómeros geométricos del 2-buteno. El átomo de carbono de cada grupo metilo tendrá prioridad primera, y el hidrógeno unido a cada carbono del doble enlace, prioridad segunda. Por tanto, el *cis*-2-buteno pasará a ser (*Z*)-2-buteno, y el *trans*-2-buteno será (*E*)-2-buteno. (Incluimos las designaciones cis-trans entre paréntesis como referencia a la antigua nomenclatura.)



PROBLEMA 4-4 **Escriba fórmulas estructurales y asigne como *E* o *Z* cada uno de los isómeros geométricos de los siguientes compuestos:**

a 3-Hexeno

b 2-Penteno

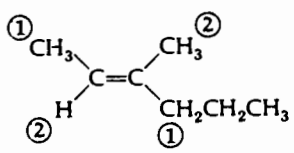
c 1-Bromo-2-cloropropeno

d 1-Yodo-1-buteno

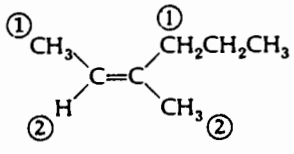
e 1-Deuterio-1-hexeno

Cuando los átomos unidos al doble enlace tienen la misma prioridad, se consideran los átomos siguientes. *Tiene prioridad el grupo con el segundo átomo con mayor número atómico*. Por ejemplo, el 3-metil-2-hexeno tiene un grupo metilo y uno propilo unidos al carbono número tres. En los dos casos el primer átomo a considerar es el carbono, por lo que no puede asignarse todavía un orden de

prioridad. Los segundos átomos del grupo metilo son tres hidrógenos. En el grupo propilo, los segundos átomos son dos hidrógenos y un carbono. Como el átomo de carbono tiene prioridad sobre cualquiera de los átomos de hidrógeno, el propilo tiene también prioridad sobre el metilo. (En este ejemplo, la designación cis-trans habría sido ambigua, por depender de si comparamos los dos metilos idénticos, o las cadenas más largas, es decir, el metilo y el propilo.)

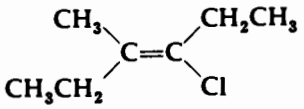


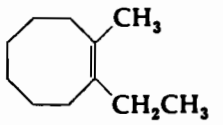
(E)-3-Metil-2-hexeno

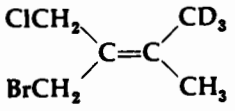


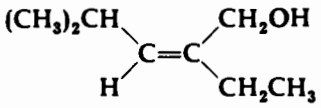
(Z)-3-Metil-2-hexeno

PROBLEMA 4-5 **Indique el nombre IUPAC y la designación estereoquímica de cada uno de los compuestos siguientes:**

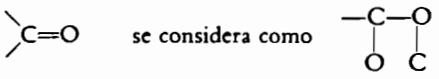
a 

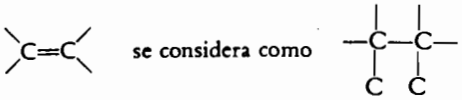
c 

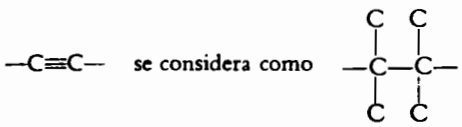
b 

d 

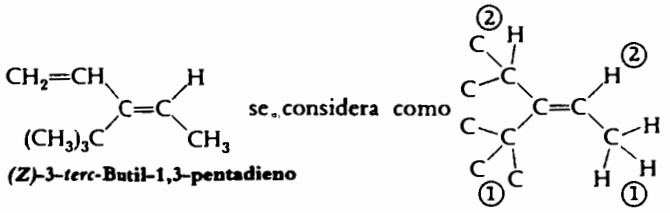
Cuando los grupos que se comparan tienen enlaces dobles o triples, *el átomo con enlace múltiple se reemplaza conceptualmente por dos o tres enlaces sencillos hacia el mismo tipo de átomo*. Un grupo carbonilo se considera como si el carbono tuviera dos enlaces sencillos unidos al oxígeno; un doble enlace, como dos enlaces sencillos sobre el carbono; y un triple enlace, como tres enlaces sencillos sobre el carbono.







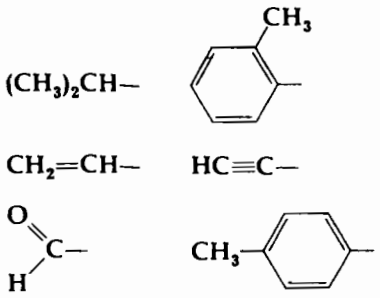
El compuesto *(Z)*-3-*terc*-butil-1,3-pentadieno ilustra el sistema de prioridades. El átomo número tres posee un sustituyente *terc*-butilo y otro etenilo. La sustitución del doble enlace del etenilo terminal por enlaces sencillos demuestra que la prioridad ha de ser para el grupo *terc*-butilo.



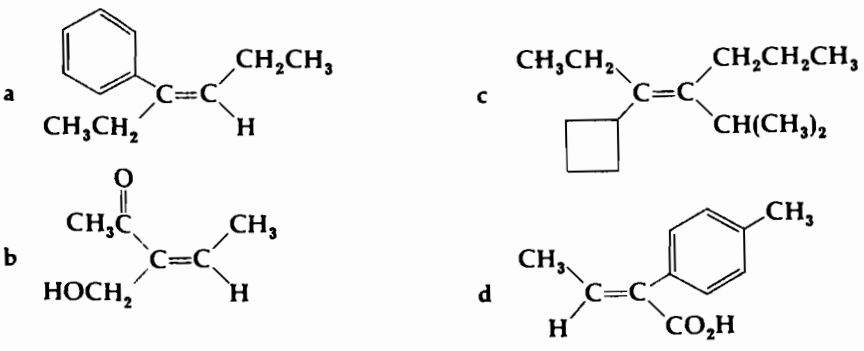
(Z)-3-*terc*-Butil-1,3-pentadieno

PROBLEMA 4-6 ¿Por qué no se consideró el primer doble enlace del 3-*ter*-butil-1,3-pentadieno para la designación *E* o *Z*?

PROBLEMA 4-7 Coloque los siguientes sustituyentes en orden de prioridad *decreciente* según las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.



PROBLEMA 4-8 Proponga un nombre, incluyendo una designación *E* o *Z*, para cada uno de los siguientes compuestos:



4-2 CONFORMACIONES DE LOS COMPUESTOS ACICLICOS

En la sección precedente hemos visto que la rotación restringida sobre el doble enlace carbono-carbono lleva a la existencia de isómeros geométricos en muchos

alquenos. La barrera a la rotación sobre el enlace π relativamente elevada (estimada en unas 63 kcal/mol, o 263 kJ/mol) es consistente con la facilidad de separación de dichos isómeros configuracionales.

En contraste, la rotación alrededor de la mayoría de enlaces sencillos es relativamente rápida. Ello no es sorprendente, ya que nuestra descripción por orbitales de un enlace σ no indica nada que pueda presuponer dicha rotación restringida. Los datos experimentales, consignados ya en la década de 1930, demostraron, sin embargo, que existe una pequeña barrera a la rotación alrededor de un enlace σ de moléculas acíclicas sencillas. Veamos cómo una barrera a la rotación de tan sólo 3 a 5 kcal/mol (15–20 kJ/mol) influye sobre nuestra visión tridimensional de estas moléculas.

A. Representaciones de las moléculas tridimensionales

Antes de proseguir la discusión sobre las relaciones espaciales en las moléculas, deberíamos ampliar nuestra capacidad de visualizar objetos en tres dimensiones. El disponer de una caja de modelos moleculares es una ayuda inestimable para percibir las interacciones entre los átomos. Hasta el químico más experimentado hace frecuente uso y referencia de los modelos para clarificar cuestiones de estructura molecular.

Como nuestro principal método de comunicación es el papel o la pizarra, superficies bidimensionales, se han desarrollado diversos métodos gráficos para representar objetos tridimensionales. Probablemente la representación más común es la *fórmula con cuñas*. Una *cuña en trazo grueso* representa un enlace proyectado *por encima* del plano del papel, mientras que una *cuña a trazos* representa un enlace *por debajo* del plano. Las líneas finas continuas representan enlaces en el plano (figura 4–4*a*).

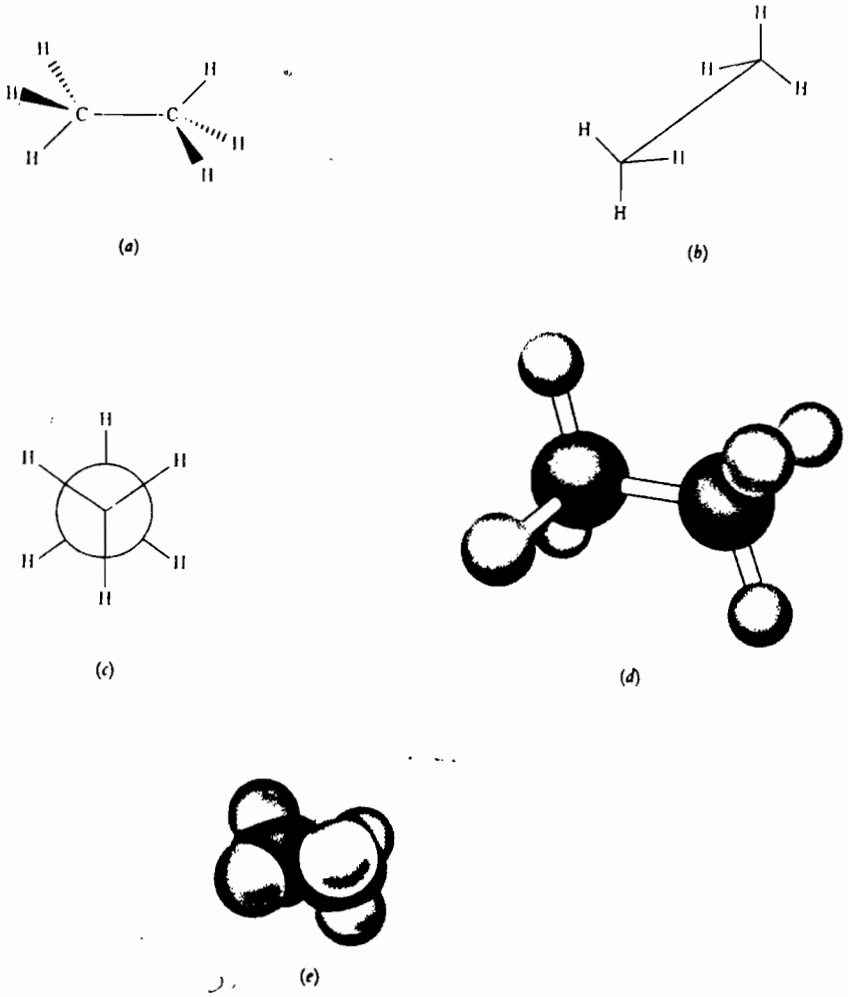
Otra forma común de representar la molécula tridimensional es mediante una *fórmula en perspectiva caballera*. La molécula se observa ligeramente desde arriba y desde la derecha de un enlace carbono–carbono. Todos los enlaces se dibujan como líneas finas continuas, de forma que la representación angular proporciona una imagen en perspectiva de la estructura tridimensional (fig. 4–4*b*).

Una tercera forma, conocida como *proyección de Newman*, implica la visión de la molécula directamente desde el extremo del eje de un enlace carbono–carbono. El átomo de carbono que queda delante se representa por un punto central, del que emergen los restantes enlaces. El carbono posterior se representa mediante un círculo. Al dibujar una proyección de Newman, es importante que las líneas de los enlaces del carbono posterior terminen justo en el perímetro del círculo (fig. 4–4*c*). Las relaciones entre estas representaciones y los modelos moleculares se muestran en la figura 4–4*d* y *e*.

PROBLEMA 4-9 | **Dibuje una fórmula con cuñas, en perspectiva, y en proyección de Newman para un estereoisómero del 2,3-diclorobutano.**

Otras representaciones de las moléculas tridimensionales se utilizan también. Las *fórmulas de proyección de Fischer* (sec. 4–4G) se usan frecuentemente para representar carbohidratos y aminoácidos. Diversos tipos de líneas y trazos se

FIGURA 4-4



Representaciones del etano: *(a)* con cuñas, *(b)* perspectiva caballera, *(c)* proyección de Newman, *(d)* modelo molecular de palos y bolas, *(e)* modelo molecular compacto.

utilizan para representar información estructural derivada de datos espectroscópicos como difracción de rayos X (sec. 16-3*A*).

Los modelos moleculares y las fórmulas tridimensionales son herramientas importantes para el químico. Los estudiantes deberían estudiar cuidadosamente las relaciones entre las diversas representaciones y los modelos moleculares, para poder apreciar de un modo más completo las interacciones espaciales que tienen lugar entre los átomos y las moléculas.

B. Rotación restringida sobre los enlaces sencillos

La observación experimental de que la rotación alrededor del enlace σ carbono-carbono del etano no es completamente libre plantea la cuestión de cuál es la

causa de la inhibición. En realidad, el problema nunca ha sido resuelto de forma completa, pero parece claro, sin embargo, que existen pequeñas interacciones repulsivas entre los enlaces carbono-hidrógeno de los átomos de carbono adyacentes. Este tipo de interacciones repulsivas entre enlaces sobre átomos adyacentes, que dan lugar a rotación restringida, se conoce como *tensión de torsión*.

La magnitud de la energía relacionada con la tensión de torsión en moléculas sencillas es pequeña, en general por debajo de 5 kcal/mol (20 kJ/mol). A temperatura ambiente, la energía térmica es suficiente para superar la tensión torsional, de forma que la interconversión entre formas potencialmente isómeras es rápida. Nos referiremos, por tanto, a estas estructuras fácilmente interconvertibles por torsión como *conformaciones*, y a los compuestos representados por ellas como *isómeros conformacionales*.

Las fórmulas de proyección de Newman nos permiten seguir los cambios que tienen lugar en la geometría molecular durante la rotación sobre el enlace carbono-carbono del etano. El mínimo de energía torsional tiene lugar cuando los enlaces carbono-hidrógeno de un grupo metilo están lo más alejados posible de los del otro. Esta relación espacial ocurre cuando el ángulo diedro (el observado entre los enlaces C-H cuando se mira el enlace C-C desde un extremo) es de 60°. La denominamos *conformación alternada* (fig. 4-5*a*).

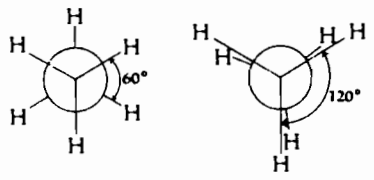
Si a partir de ahí giramos los grupos metilo 60° entre sí, el ángulo diedro pasará a ser 120° (o 0°). Los enlaces carbono-hidrógeno se encuentran ahora en su disposición espacial más cercana, en lo que llamamos una *conformación eclipsada* (fig. 4-5*b*).

Las conformaciones alternadas que se obtienen por rotación alrededor de un enlace carbono-carbono se denominan a menudo *rotámeros* o *confórmeros*. Los cambios de energía correspondientes a dichas rotaciones se representan en la figura 4-6.

La rotación sobre el enlace central carbono-carbono del butano ilustra las distintas relaciones espaciales que resultan. Al ir girando un lado de la molécula con respecto al otro hasta 360°, aparecen tres conformaciones eclipsadas y tres alternadas (fig. 4-7). El rotámero alternado en el que los grupos metilo están más alejados (fig. 4-7*a*), se conoce como *anti* (o *trans*) y es la conformación más estable. Los rotámeros alternados con grupos metilo adyacentes (fig. 4-7*c*,*e*) son las conformaciones *gauche*. Aunque las dos conformaciones gauche tienen igual energía, no son moléculas idénticas; se relacionan entre sí como un objeto y su

FIGURA 4-5

Conformaciones (*a*) alternada y (*b*) eclipsada del etano, con los ángulos diedros correspondientes



Alternada (*a*) **Eclipsada** (*b*)

FIGURA 4-6

Relaciones energéticas entre las conformaciones del etano

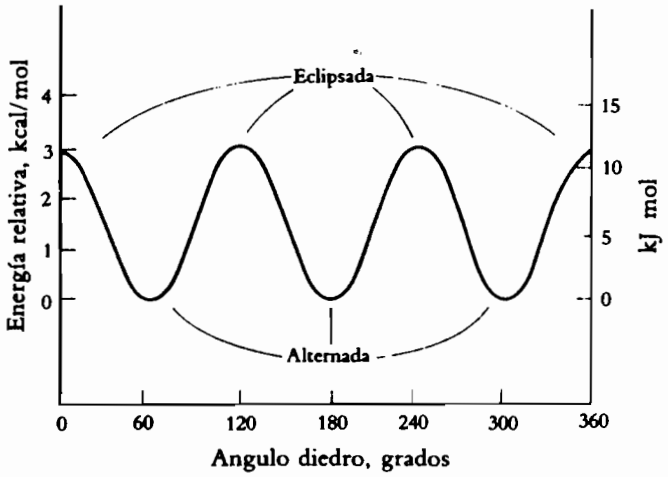


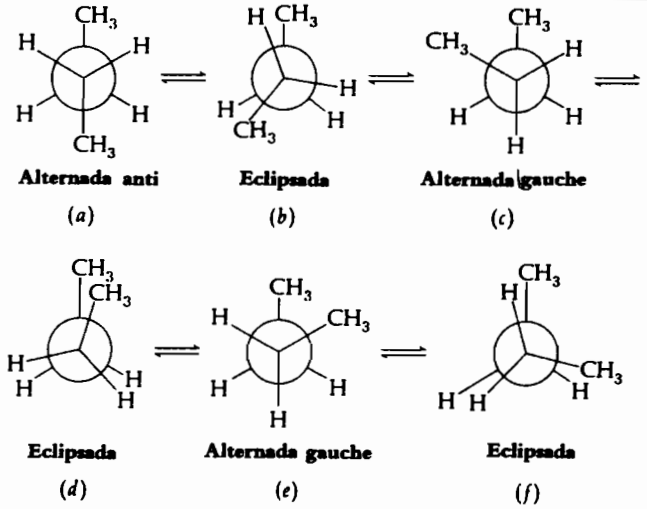
imagen es un espejo. Las relaciones entre moléculas que son imágenes especulares las consideraremos en la sección 4-4*A*.

PROBLEMA 4-10 | **Dibuje representaciones en perspectiva y mediante cuñas de las conformaciones del butano *a*, *b*, *c* y *d* de la figura 4-7.**

La energía correspondiente a una interacción metilo-metilo es mayor que la correspondiente a una interacción metilo-hidrógeno, la cual, a su vez, es mayor que la de una interacción hidrógeno-hidrógeno. Las fuerzas repulsivas debidas a

FIGURA 4-7

Conformaciones del butano. (Las conformaciones eclipsadas están algo alternadas únicamente por conveniencias del dibujo.)



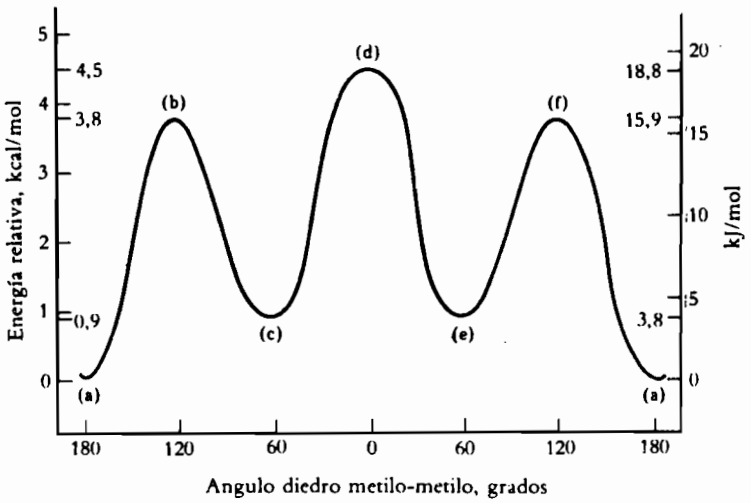
las interacciones entre los enlaces sobre átomos adyacentes son similares en cada caso. Sin embargo, existe una repulsión adicional entre los grupos sustituyentes. Estas *repulsiones no debidas a enlace* son el resultado de interacciones espaciales entre los átomos.

La conformación alternada anti (fig. 4-7*a*) se considera que tiene la menor energía conformacional, y se le asigna el valor cero en una escala relativa. Al ir girando alrededor del enlace carbono-carbono central, llegamos a una conformación en la que los grupos eclipsados son hidrógenos con respecto a metilos (fig. 4-7*b*). La combinación de tensión de torsión y de repulsiones no debidas a enlace explica el valor desfavorable de la energía, de 3,8 kcal/mol (15,9 kJ/mol). A medida que la rotación prosigue, llegamos a la conformación más desfavorable de todas, aquella en que ambos grupos metilo coinciden de forma eclipsada (figura 4-7*d*). Las conformaciones eclipsadas (fig. 4-7*b*, *d* y *f*) son energéticamente desfavorables, y se consideran en general sólo como estados de transición entre formas alternadas. En la figura 4-8 se indican las energías relativas de la rotación.

A pesar de que las barreras rotacionales de la mayoría de enlaces sencillos son tan bajas que a temperatura ambiente existe libre rotación, tienen lugar diferencias en las poblaciones promedio de rotámeros. Se puede calcular que el butano existe en aproximadamente un 70 por 100 bajo la forma anti, y en un 15 por 100 bajo cada una de las formas gauche, a 25°C. En capítulos siguientes veremos que pequeñas diferencias en poblaciones de rotámeros pueden influir notablemente en la reactividad química.

PROBLEMA 4-11 **Dibuje fórmulas de proyección de Newman para las tres conformaciones alternadas y para las tres eclipsadas del propano. Relacione cada estructura con un punto en un diagrama de energía frente a ángulo diedro.**

FIGURA 4-8



Relaciones energéticas entre las conformaciones del butano. (Las letras se refieren a las estructuras de la fig. 4-7.)

4-3 CONFORMACIONES DE LOS COMPUESTOS CICLICOS

Las estructuras en forma de anillo de los cicloalcanos añaden limitaciones adicionales a la conformación molecular. El movimiento queda más restringido que en el caso de las moléculas acíclicas, y en algunos casos conduce a repulsiones no debidas a enlace más importantes. La tensión adicional guarda relación con las deformaciones de los ángulos de enlace del esqueleto cíclico.

Algunas de las restricciones estructurales relacionadas con las moléculas cíclicas nos proporcionan en realidad un punto de referencia para considerar otros aspectos de la geometría molecular. Se ha visto que los cicloalcanos son valiosos compuestos para investigar múltiples cuestiones relativas a interacciones espaciales. Hassel y Barton recibieron el premio Nobel en 1969 como reconocimiento por su trabajo pionero sobre análisis conformacional de cicloalcanos y otros tipos de compuestos.

A. Tensión angular

Si pensamos en la forma de los cicloalcanos como si fueran simples figuras geométricas, por ejemplo, el ciclopropano como un triángulo o el ciclobutano como un cuadrado, concluiremos inmediatamente que algunos ángulos deberán ser probablemente inusuales. El ciclopropano, por ejemplo, necesitaría ángulos de 60° si poseyera una forma de triángulo regular.

En 1885, Baeyer propuso una teoría sobre la tensión angular de los cicloalcanos por la cual la diferencia entre el ángulo del tetraedro (109,5°) y el ángulo interno del polígono correspondiente, se tomaba como medida de la estabilidad molecular. Según él, el ciclopropano tendría una tensión angular parecida a la diferencia entre 109,5 y 60°. El ciclopentano quedaría prácticamente libre de tensión (109,5-108°), mientras que los cicloalcanos mayores deberían poseer un grado mayor de lo que se conoce como *tensión angular de Baeyer*.

La teoría de Baeyer no es, sin embargo, consistente con las medidas experimentales. Los cicloalcanos mayores que el ciclopentano tan sólo muestran un pequeño incremento en energía de tensión, y las moléculas cíclicas de tamaño muy grande están en realidad libres de tensión. El problema radica en la simplicidad de la hipótesis de Baeyer, suponiendo que los anillos son polígonos planos.

La mejor manera de medir energías de tensión angular relativas en los cicloalcanos es mediante la comparación de sus *calores de combustión* si admitimos que el calor liberado en la combustión de un hidrocarburo, para dar dióxido de carbono y agua, es una medida de las energías de los enlaces, más toda energía relacionada con la tensión molecular. El patrón de referencia para comparar los datos es el calor de combustión del ciclohexano (sec. 4-3*B*), 156,1 kcal/mol (652,7 kJ/mol) por cada grupo $-CH_2-$. En la tabla 4-1 se dan los calores de combustión de algunos cicloalcanos, y se indica la energía de tensión correspondiente, junto con la predicción según la antigua teoría de la tensión angular de Baeyer.

TABLA 4-1

Calores de combustión y energías de tensión relativas de los cicloalcanos

Cicloalcano	Tamaño del anillo	Tensión angular de Baeyer*	Calores de combustión, kcal/mol (kJ/mol)		Tensión por $-CH_2-$*	
			Total	Por $-CH_2-$	kcal/mol	(kJ/mol)
Ciclopropano	3	49,5	499,9 (2090)	166,6 (696,5)	10,5	(43,8)
Ciclobutano	4	19,5	650,2 (2718)	162,6 (679,5)	6,5	(26,8)
Ciclopentano	5	1,5	786,6 (3288)	157,3 (657,5)	1,2	(4,9)
Ciclohexano	6	10,5	936,9 (3916)	156,1 (652,7)	0	(0)
Cicloheptano	7	19,1	1108,1 (4631,9)	158,3 (661,7)	2,2	(9)
Ciclooctano	8	25,5	1268,9 (5304)	158,6 (663,0)	2,5	(10,3)
Ciclodecano	10	34,5	1586,1 (6629,8)	158,6 (662,9)	2,5	(10,2)
Ciclopentadecano	15	46,5	2362,5 (9875,3)	157,5 (658,4)	1,4	(5,7)

*En relación con el ciclohexano

Podemos ver que tan sólo los anillos C_3 y C_4 tienen tensión angular elevada. Los anillos de tamaño medio (de C_8 a C_{12}) poseen una tensión moderada, mientras que los anillos mayores muestran energías de tensión pequeñas. Aunque escribamos frecuentemente los compuestos cíclicos como si fueran figuras geométricas planas, los datos de la tabla 4-1 muestran claramente que sus estructuras no son en realidad tan simples.

B. Ciclohexano

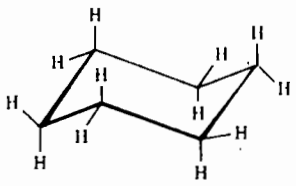
El ciclohexano es considerado en general como el cicloalcano de referencia que contiene el mínimo de energía de tensión. En 1895, Sachse propuso que el ciclohexano podría existir libre de tensión *si no fuera plano*. Sin embargo, las implicaciones de dicha sugerencia no fueron aceptadas entonces, y no fue hasta 1918 en que Mohr extendió la idea de Sachse hasta un concepto aceptable, tal como hoy se utiliza.

La estructura más favorable para el ciclohexano es una molécula «plegada», conocida como *conformación silla*. En ella no aparece tensión angular, ya que todos los ángulos de enlace siguen siendo tetraédricos (fig. 4-9). Otra propiedad importante de la conformación silla es que la tensión de torsión es mínima, por encontrarse todos los grupos alternados, lo que puede comprobarse al observar una proyección de Newman (fig. 4-9*b*).

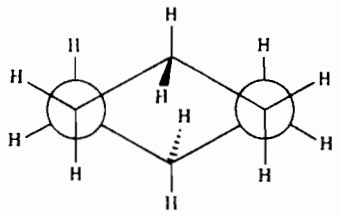
PROBLEMA 4-12 | **Compare las repulsiones no debidas a enlace de la forma silla del ciclohexano con las del etano.**

FIGURA 4-9

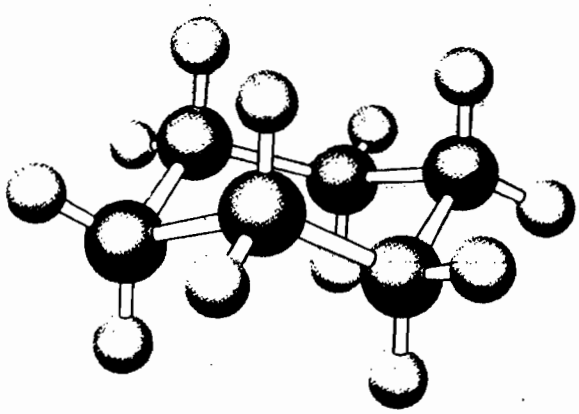
Representaciones de la conformación silla del ciclohexano.

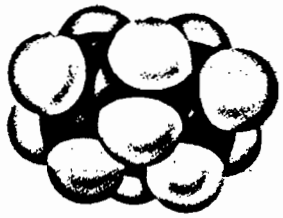


(a) Representación en perspectiva



(b) Proyección de Newman





(c) Modelos moleculares

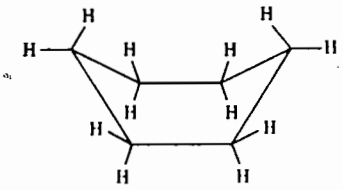
Otra forma de construir el modelo del ciclohexano nos lleva a una molécula no plana conocida como *conformación bote* (fig. 4-10). Aunque en ella no aparece tensión angular, la tensión de torsión por eclipsamiento es significativa (fig. 4-10*b*). Por otra parte, la interacción no debida a enlace entre los dos átomos de hidrógeno situados a extremos opuestos del anillo es desfavorable (fig. 4-10*c*). La conformación bote del ciclohexano es unas 6,5 kcal/mol (27 kJ/mol) más elevada en energía que la forma silla, a 25° C.

Una conformación bote modificada denominada *bote torcido* (o a veces bote sesgado) ha sido sugerida para minimizar las interacciones torsionales y las no debidas a enlace. La forma bote es muy fácil de torcer, de forma que los hidrógenos de los extremos opuestos se separan entre sí, hacia cada lado de la molécula, y las interacciones torsionales también resultan reducidas (fig. 4-11). Se puede estimar la energía del bote torcido como unas 1,5 kcal/mol (6 kJ/mol) menos que la forma bote, a 25° C.

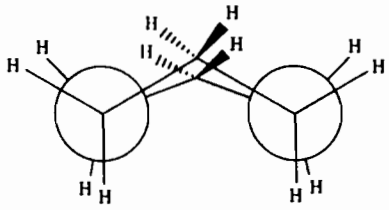
PROBLEMA 4-13 | **Represente una fórmula de proyección de Newman similar a la de la figura 4-10*b* para la conformación de bote torcido del ciclohexano.**

FIGURA 4-10

Representaciones de la conformación bote del ciclohexano.

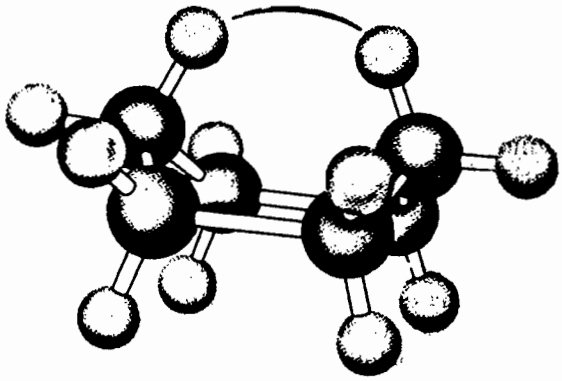


(a) Representación en perspectiva

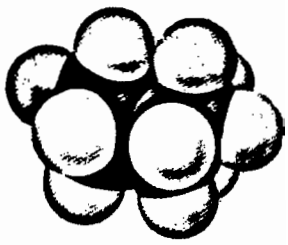


(b) Proyección de Newman

Interacción de los extremos



(c) Modelo de palos y bolas que muestra la interacción entre los hidrógenos de los extremos



(d) Modelo compacto

C. Enlaces axiales y ecuatoriales del ciclohexano

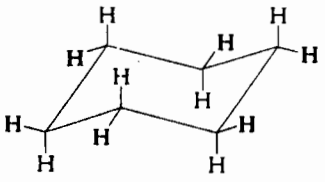
Cuando miramos más detenidamente todos los átomos que constituyen el ciclohexano, podemos observar que los 12 átomos de hidrógeno no ocupan posiciones equivalentes. En la conformación silla, seis hidrógenos son perpendiculares al plano medio de la molécula, y seis están dirigidos hacia la parte exterior del anillo, ligeramente por encima y por debajo del plano medio molecular. Los enlaces situados perpendicularmente al plano molecular se denominan *axiales*, y los que se extienden hacia afuera del anillo, *ecuatoriales* (fig. 4-12).

FIGURA 4-11

La conformación bote torcido del ciclohexano.



FIGURA 4-12



Atomos de hidrógeno axiales y ecuatoriales (negritas) en la conformación silla del ciclohexano.

La fórmula en perspectiva de la figura 4-12 es de la mayor importancia en química orgánica. Fijémonos que los enlaces axiales dirigidos hacia arriba proceden de *átomos de carbono alternados*. Los enlaces ecuatoriales de los otros tres átomos de carbono también están orientados ligeramente hacia arriba. Los átomos unidos a todos estos seis enlaces se encuentran por encima del plano molecular y se dice que se encuentran entre sí en posición cis. (Las designaciones geométricas cis y trans se utilizan en el caso de los cicloalcanos; ver sec. 4-1*B*.) Una relación espacial similar existe para los tres enlaces axiales y los tres ecuatoriales situados por debajo del plano molecular. Cada átomo de carbono del ciclohexano posee un enlace axial y otro ecuatorial, dirigidos hacia lados opuestos del plano molecular.

Cuando se dibuja una fórmula en perspectiva para la conformación silla del ciclohexano, los enlaces situados en extremos opuestos del anillo son paralelos entre sí. También son paralelos entre sí los enlaces axiales. Cada enlace ecuatorial se dibuja, por tanto, de forma que sea paralelo a los enlaces carbono-carbono del anillo que parten de los carbonos vecinos al de su propio punto de unión.

A temperatura ambiente, el ciclohexano se encuentra en rápida interconversión entre dos conformaciones silla. Al transformar una conformación silla en la otra (lo que se denomina en general inversión del anillo), *todos los átomos de hidrógeno ecuatoriales se transforman en axiales, y todos los axiales en ecuatoriales* (fig. 4-13). Las interconversiones axial-ecuatorial son tan rápidas a temperatura ambiente, que todos los átomos de hidrógeno del ciclohexano pueden considerarse como equivalentes.

La inversión del anillo se cree que tiene lugar por un movimiento de la estructura de silla, dando lugar al bote torcido, seguido del movimiento del otro lado del bote torcido para dar lugar a la otra forma silla. La diferencia de energía libre (ΔG°, ver sec. 6-1) entre los confórmeros silla y bote es relativamente pequeña, pero es todavía suficientemente grande como para que la forma silla constituya alrededor de un 99,9 por 100 del ciclohexano en el equilibrio. La figura 4-14 ilustra la secuencia de inversión del anillo y sus energías correspondientes. (Se incluye la conformación bote, aunque puede no hallarse en realidad en la ruta de interconversión.)

PROBLEMA 4-14 **Otro camino potencial para la interconversión de las formas silla del ciclohexano es a través de una estructura plana. Compare la energía de dicho camino con la de la secuencia silla, bote torcido, silla.**

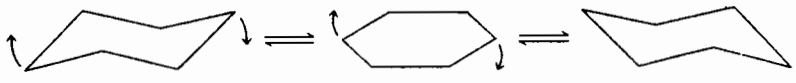
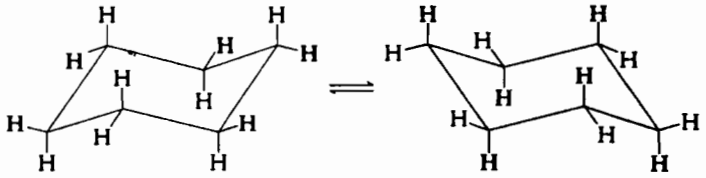


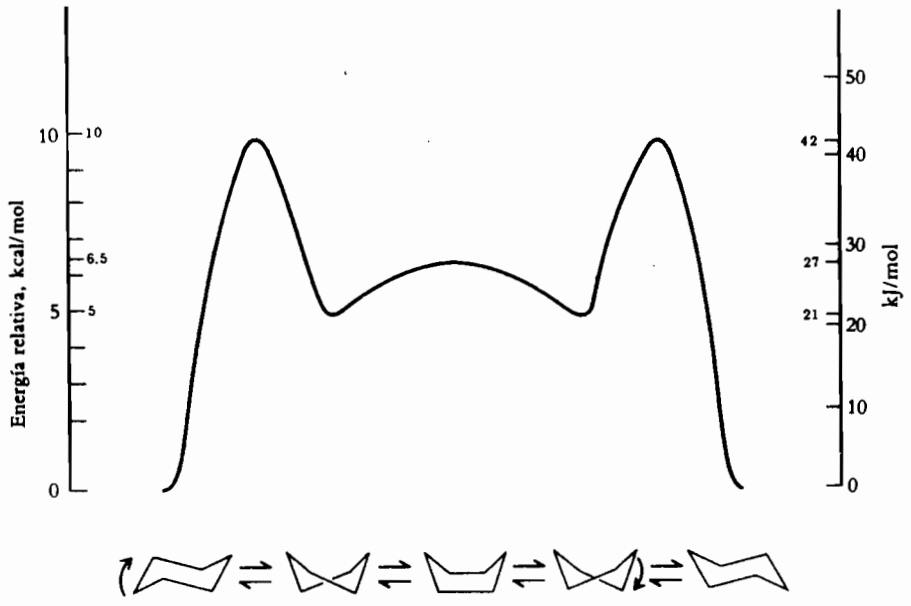
FIGURA 4-13



Interconversión de los átomos de hidrógeno axiales y ecuatoriales de la conformación silla del ciclohexano.

Cuando se reemplazan uno o más hidrógenos del ciclohexano por otros sustituyentes, la diferencia entre las posiciones axiales y ecuatoriales puede ser significativa. Por ejemplo, el grupo metilo del metilciclohexano se interconvierte rápidamente entre las posiciones axiales y ecuatoriales, pero es energéticamente más favorable en posición ecuatorial. Las determinaciones experimentales muestran que, en el equilibrio, el grupo metilo se halla en un 95 por 100 en posición ecuatorial y un 5 por 100 en posición axial. Dicha relación corresponde a una diferencia de energía libre de 1,7 kcal/mol (7,3 kJ/mol) a 25° C. El examen de las conformaciones silla del metilciclohexano revela que un metilo en posición axial se encuentra más cerca de los dos hidrógenos axiales adyacentes que lo que se encontraría un metilo en posición ecuatorial respecto de cualquier hidrógeno. En consecuencia, el metilo y *la mayoría de sustituyentes se hallan en una posición energéticamente más favorable cuando están ecuatoriales, de forma que las interacciones no debidas a enlace 1,3-diaxiales queden minimizadas* (fig. 4-15).

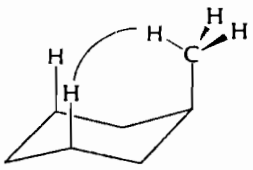
FIGURA 4-14



Interconversión de los confórmeros del ciclohexano.

FIGURA 4-15

Interacciones 1,3-diaxiales no debidas a enlace del metilciclohexano



PROBLEMA 4-15 **Dibuje fórmulas de proyección de Newman para las conformaciones ecuatoriales y axiales del metilciclohexano. Comente las estabilidades relativas de las formas.**

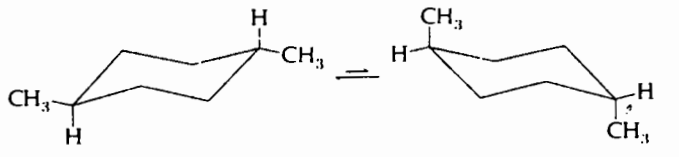
La posición del equilibrio entre los sustituyentes ecuatoriales y axiales para una serie de ciclohexanos monosustituidos ha sido determinada, y los datos de equilibrio, transformados en diferencias de energía libre (sec. 6-1C), pueden ser usados como una indicación del tamaño efectivo de cada sustituyente (tabla 4-2). En el caso de un grupo *terc*-butilo, la preferencia por una posición ecuatorial es tan grande que, de hecho, una conformación axial nunca ha sido observada para este grupo.

Los ciclohexanos di- y polisustituidos pueden existir como isómeros cis-trans, además de como confórmeros axiales-ecuatoriales. Para el 1,4-dimetilciclohexano existen dos isómeros (fig. 4-16). El isómero trans tiene un confórmero diecuatorial energéticamente favorecido, y otro diaxial desfavorecido. En cambio, los dos confórmeros del compuesto cis son idénticos, de forma que sólo uno se observa realmente. *Es importante señalar que la interconversión tiene lugar entre isómeros conformacionales (axial-ecuatorial), pero no entre isómeros configuracionales (cis-trans).*

PROBLEMA 4-16 **Utilice los datos de la tabla 4-2 para calcular las energías relativas de los estereoisómeros del 1,4-dimetilciclohexano.**

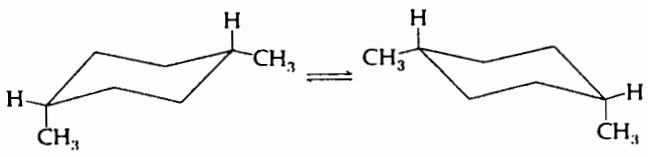
FIGURA 4-16

Conformaciones del cis y trans 1,4-dimetil ciclohexano.



Ecuatorial-ecuatorial **Axial-axial**

***trans*-1,4-Dimetilciclohexano**



Axial-ecuatorial **Ecuatorial-axial**

***cis*-1,4-Dimetilciclohexano**

PROBLEMA 4-17 **Dibuje las dos conformaciones silla de cada uno de los siguientes compuestos, indicando la posición axial o ecuatorial en que se encuentre cada grupo metilo.**

a ***trans*-1,2-Dimetilciclohexano**
b ***cis*-1,2-Dimetilciclohexano**
c ***trans*-1,3-Dimetilciclohexano**
d ***cis*-1,3-Dimetilciclohexano**

PROBLEMA 4-18 **Aunque pueden representarse dos posibles conformaciones silla para el *cis*-4-*terc*-butilciclohexanol, existe fuerte evidencia de que el compuesto existe casi de forma exclusiva bajo una de las dos formas. Prediga la conformación de dicha forma favorable.**

TABLA 4-2

Energía libre necesaria para transformar un sustituyente de ecuatorial a axial en el ciclohexano.

Sustituyente	Diferencia de energía libre ecuatorial-axial, ΔG°	
	kcal/mol	(kJ/mol)
$-C\equiv N$	0,2	(0,8)
$-F$	0,25	(1,1)
$-I$	0,46	(1,9)
$-Br$	0,5	(2)
$-Cl$	0,52	(2,2)
$-OSO_2C_6H_4CH_3$-*p*	0,52	(2,2)
$-O_2CCH_3$	0,71	(3,0)
$-OCH_3$	0,75	(3,1)
$-OH$	0,9	(3,8)
$-CO_2H$	1,4	(5,9)
$-NH_2$	1,4	(5,9)
$-CH_3$	1,7	(7,3)
$-C_2H_5$	1,8	(7,5)
$-CH(CH_3)_2$	2,2	(9,2)
$-C_6H_5$	3,0	(12,5)
$-C(CH_3)_3$	> 4	(> 17)

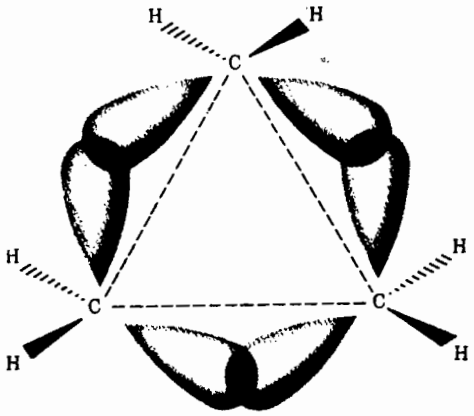
D. Otros cicloalcanos

La estructura del ciclopropano ha promovido muchas especulaciones entre los químicos. ¿Cómo pueden conectarse en forma de anillo tres átomos de carbono sin violar seriamente nuestras ideas sobre los ángulos de enlace?

Los datos estructurales modernos indican que la máxima densidad electrónica de los enlaces carbono-carbono no corresponde a las líneas que conectan entre sí los átomos de carbono. Los electrones del enlace residen principalmente fuera de las líneas del triángulo internuclear, dando lugar a lo que comúnmente se conoce como *enlaces curvados* (fig. 4-17).

FIGURA 4-17

Enlaces curvados del ciclopropano.

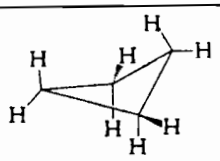


En realidad, el ciclopropano es un gas relativamente estable a temperatura ambiente (p.eb. −33°). Aunque los enlaces carbono-carbono son más débiles que los del etano, se necesitan temperaturas por encima de 450° para romper térmicamente la estructura del anillo.

El ciclobutano tiene menor tensión angular que el ciclopropano, pero también se supone que tiene un cierto carácter de enlaces curvados en sus enlaces carbono-carbono. La molécula existe bajo una conformación no plana, que le permite minimizar la tensión producida por el eclipsamiento de los hidrógenos entre sí (figura 4-18).

FIGURA 4-18

Conformación del ciclobutano.



El ciclopentano tampoco es plano, y posee una estructura que se asemeja a la de un sobre. Cuatro de los carbonos se hallan en un plano, y el quinto fuera de él. La molécula se encuentra en continuo movimiento, de forma que el carbono fuera del plano va girando rápidamente alrededor del anillo (fig. 4-19).

PROBLEMA 4-19 **El ciclopentano podría existir como una molécula plana, con la forma de un pentágono, sin aparentemente ninguna tensión angular. ¿Por qué existe entonces bajo una conformación como un sobre?**

FIGURA 4-19

Conformaciones del ciclopentano.

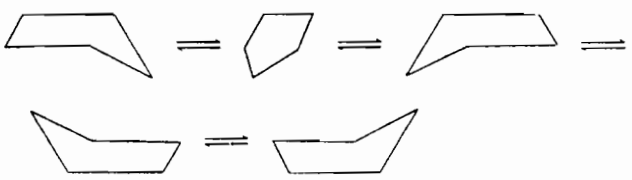
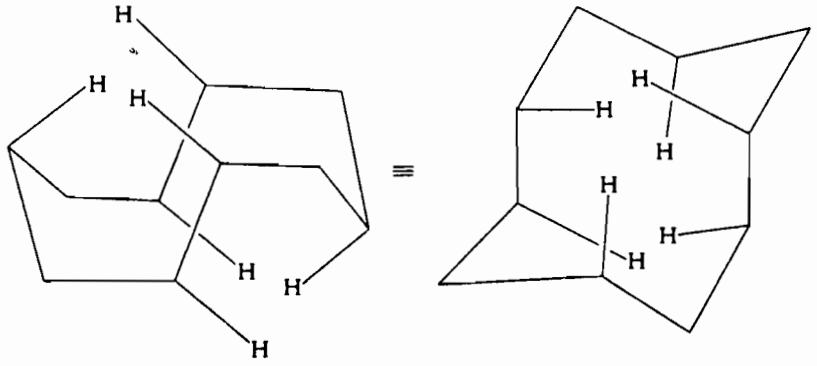


FIGURA 4-20

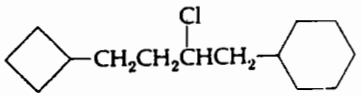
Ciclodecano.



Los anillos de tamaño medio (7-12 átomos en el anillo) se encuentran relativamente libres de tensión angular y pueden fácilmente adoptar una gran variedad de disposiciones espaciales. Sin embargo, no son lo suficientemente grandes como para poder evitar todas las interacciones no debidas a enlace entre los átomos de hidrógeno. El ciclodecano, por ejemplo, existe bajo una conformación relativamente favorable con seis átomos de hidrógeno en la región central de la molécula (fig. 4-20).

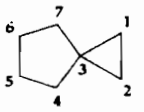
E. Compuestos bicíclicos y policíclicos

Muchos compuestos contienen dos o más anillos que no poseen ninguna relación particular entre ellos. Dichos anillos reaccionan en general de forma independiente y pueden tratarse como si fueran carbociclos aislados.

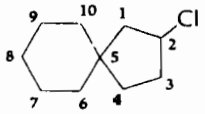


4-Ciclobutil-1-ciclohexil-2-clorobutano

Una clase poco usual de compuestos policíclicos es la que posee la característica estructural de que un mismo átomo de carbono sea a la vez miembro de dos anillos distintos. Estos compuestos se conocen como derivados *espiránicos*. Se nombran utilizando una combinación del número total de átomos de carbono que constituyen los anillos y del número de carbonos conectados al carbono común. Se escribe la palabra «espiro» seguida de unos corchetes, en los que se indica el número de átomos conectados al carbono común y por último se coloca el nombre principal que indica el número total de carbonos de los dos anillos. Cuando se requiere numerar para designar un sustituyente, se comienza por el carbono adyacente al carbono común, correspondiente al anillo más pequeño, y se va dando la vuelta terminando por el anillo mayor.



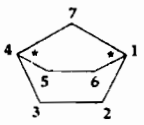
Espiro[2,4]heptano



2-Cloroespiro[4,5]decano

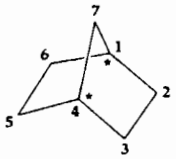
PROBLEMA 4-20 **Represente una estructura conformacional para el 6-cloroespiro[2,5]octano. ¿Qué relación espacial existe entre los cuatro enlaces del átomo de carbono común?**

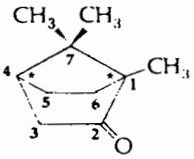
Los compuestos policíclicos más frecuentes son los que poseen dos o más anillos que comparten como mínimo dos átomos comunes. Dichos átomos son las *cabezas de puente* de las estructuras policíclicas. Los compuestos con dos anillos se denominan *bicíclicos;* los que poseen tres anillos, *tricíclicos*, etc. El norbornano es un compuesto bicíclico en el que el anillo de seis miembros debe de tener la conformación bote. El alcanfor es un producto natural relacionado estructuralmente con el norbornano.



Norbornano

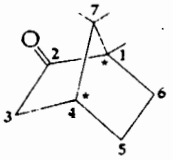
en general representado como



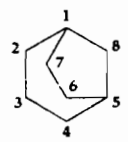


Alcanfor

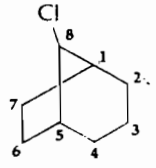
en general representado como



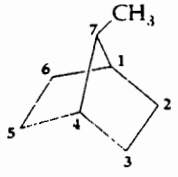
Los compuestos bicíclicos se nombran utilizando la palabra *biciclo* seguida del número de átomos de cada cadena conectada a los átomos comunes en cabeza de puente, colocados entre corchetes. El nombre fundamental que representa el número total de átomos de los anillos completa el nombre. La numeración comienza por uno de los átomos comunes en cabeza de puente y se dirige hacia el anillo mayor, comenzando por la cadena más larga y terminando por las cadenas más pequeñas restantes.



Biciclo[3,2,1]octano



8-Clorobiciclo[3,2,1]octano



7-Metilbiciclo [2.2.1]heptano

* Atomos de carbono en cabeza de puente.

PROBLEMA 4-21 **Escriba una fórmula estructural para cada uno de los siguientes compuestos:**

a ***trans*-1,6-Diclorobiciclo[4,3.0,]nonano**
b **Biciclo[3,1,0]hexano**
c **7-Bromobiciclo[4,2,0]-2-octeno**
d **7,7-Dicianobiciclo[4,1,0]-2,4-heptadieno**

PROBLEMA 4-22 **Indique el nombre IUPAC del norbornano y del alcanfor.**

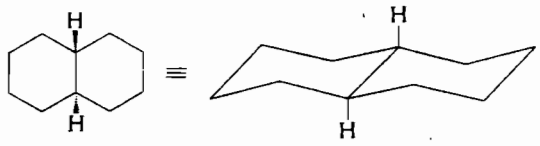
Los compuestos bicíclicos son en general más rígidos que sus análogos monocíclicos, aunque con frecuencia pueden encontrarse bajo configuraciones relativamente libres de tensión. El compuesto bicíclico, denominado comúnmente decalina (forma abreviada de decahidronaftaleno), contiene dos anillos de seis miembros fusionados. Puede existir bajo las formas cis y trans, según las configuraciones de los átomos de carbono en cabeza de puente. Tanto la *cis-* como la *trans*-decalina pueden ser construidas con dos conformaciones silla (fig. 4-21). En capítulos posteriores de este texto veremos que la estructura de decalina constituye una parte importante de los esteroides y de otros productos naturales.

PROBLEMA 4-23 **Un isómero de la decalina es unas 2 kcal/mol (8 kJ/mol) más estable que el otro. Tenga en cuenta la conformación de los anillos para predecir cuál es el isómero estable.**

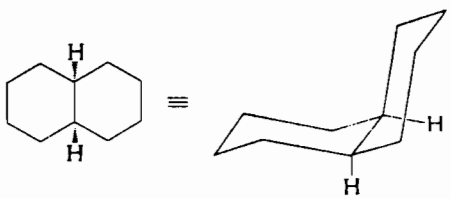
PROBLEMA 4-24 **Utilice modelos moleculares para mostrar que la *cis*-decalina puede interconvertir sus conformaciones silla, pero no así la *trans*-decalina. Dibuje la conformación de la *cis*-decalina que se obtiene por inversión de los anillos de la estructura de la figura 4-21.**

FIGURA 4-21

Isómeros de la cis- y trans-decalina.



***trans*-Decalina**
(*trans*-Biciclo[4,4,0]decano)
(p.f. −33°)



***cis*-Decalina**
(*cis*-Biciclo[4,4.0]decano)
(p.f. -33°)

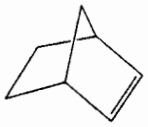
F. Carbociclos con tensión

Los químicos siempre han sentido interés por probar hasta qué punto se puede llegar en la construcción de compuestos que se hallen en el límite de la capacidad de formar enlaces, tal como los entendemos. Un campo abierto para estos ensayos han sido los compuestos policíclicos pequeños, y en los últimos años se han logrado detectar o preparar bastantes moléculas con gran tensión, del mayor interés.

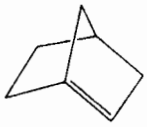
La configuración lineal del triple enlace ha limitado la preparación de cicloalquinos estables a anillos de ocho o más átomos. Los dobles enlaces con configuración *Z* (cis) parece ser que pueden acomodarse a monociclos de cualquier tamaño. Por ejemplo, el ciclobuteno es un compuesto estable (p. eb. 2°), y el ciclopropeno ha podido ser aislado a temperaturas inferiores a −80°. El ciclohexeno, compuesto prácticamente libre de tensión (su energía de tensión estimada es de 1 kcal/mol, o 4 kJ/mol), es un reactivo barato y muy utilizado en el laboratorio y la industria. Sin embargo, sólo se conoce su isómero geométrico *Z*. El cicloocteno es el cicloalqueno más pequeño para el que han podido aislarse, hasta ahora, los dos isómeros *Z* y *E*.

PROBLEMA 4-25 | **Represente una estructura conformacional del ciclohexeno.**

Muchas moléculas bicíclicas pequeñas pueden contener dobles enlaces, mientras no se hallen localizados sobre un carbono en cabeza de puente. Así pues, el norborneno es un compuesto bien conocido, pero su isómero con el doble enlace en cabeza de puente es, por el momento, desconocido.

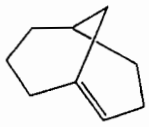


Norborneno
(Biciclo[2,2,1]-2-hepteno)

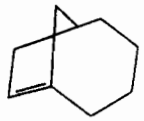


Biciclo[2,2,1]-1-hepteno)
Compuesto desconocido

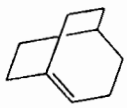
La *regla de Bredt* establece que los compuestos bicíclicos pequeños con un doble enlace en cabeza de puente deben poseer un elevado grado de tensión. Los intentos de forzar hasta el límite la regla de Bredt han llevado a la preparación de los siguientes alquenos con doble enlace en cabeza de puente:



Biciclo[3,3,1]-1-noneno



Biciclo[4,2,1]-6-noneno



Biciclo[3,2,2-1-noneno

PROBLEMA 4-26 | **Discuta la orientación espacial de los cuatro enlaces sencillos conectados al doble enlace en cada uno de los anteriores bicicloalquenos con dobles enlaces en cabeza de puente.**

Para explicar la formación de moléculas con tensión se han utilizado numerosos argumentos. Vimos ya el concepto de enlace curvado a propósito de los enlaces del ciclopropano (sec. 4-3*D*). Los cambios en la hibridación aportan otra explicación. Los ángulos de enlace pueden ser mayores si los orbitales poseen mayor carácter *s*, y menores si poseen mayor carácter *p* (sec. 3-4*A*). Se ha propuesto que los orbitales de los enlaces carbono-carbono del ciclopropano tienen tan sólo un 17 por 100 de carácter *s*, lo que representa aproximadamente una hibridación sp^5.

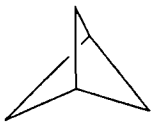
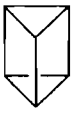
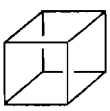
En los últimos años se han preparado una serie de compuestos fascinantes, en forma de interesantes figuras geométricas. Las estructuras y los nombres IUPAC de algunos de estos compuestos, con elevada tensión, se recogen en la tabla 4-3.

4-4 QUIRALIDAD Y ACTIVIDAD OPTICA

Probablemente el tipo de estereoisomería más interesante, y tal vez más sofisticado, es el que da lugar a la actividad óptica. Cuando Biot, en 1815, señaló que algunas sustancias orgánicas de origen natural poseían la propiedad de girar el plano de la luz polarizada, despertó entre sus colegas científicos una oleada de interés y de trabajo experimental. En los 60 años siguientes, numerosos científicos realizaron importantes contribuciones para resaltar la evidencia del fenómeno de la actividad óptica, pero ninguno de ellos estableció una relación entre los datos

TABLA 4-3

Algunos compuestos policíclicos con tensión.

Estructura	Nombre IUPAC	Nombre vulgar
	Biciclo[1,1,0]butano	Biciclobutano
	Biciclo[1,1,1]pentano	Propelano
	Tetraciclo[2,2,0,$0^{2,6}$.$0^{3,5}$]hexano*	Prismano
	Pentaciclo[4,2,0,$0^{2,5}$.$0^{3,8}$.$0^{4,7}$]octano*	Cubano

* La nomenclatura de los compuestos policíclicos sigue el esquema utilizado para los compuestos bicíclicos. La única diferencia es que los números de los átomos de carbono sobre los que está unida la cuarta cadena carbonada, o las cadenas sucesivas, se indican como superíndices sobre la designación de la cadena inicial.

experimentales y la estructura molecular. En 1874, van't Hoff y Le Bel, de forma independiente, propusieron la teoría que no sólo explicaba el fenómeno de la actividad óptica, sino que mostraba cómo un modelo tridimensional de las moléculas podía aclarar buena parte de la confusión existente en la época sobre la estructura.

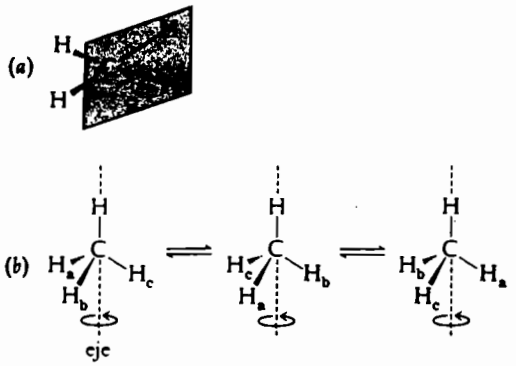
A. Propiedades de simetría de las moléculas orgánicas

Hemos considerado la estructura del metano varias veces durante nuestras discusiones sobre la estructura molecular. Debería ser obvio ya que el metano es una molécula con elevada simetría. Por ejemplo, posee *planos de simetría* que pasan a través del carbono y dos hidrógenos cualesquiera (fig. 4-22*a*), así como *ejes de simetría* ternarios a lo largo de cada enlace C–H (fig. 4-22*b*). Un plano de simetría divide a la molécula en dos mitades que son entre sí imágenes especulares. Un eje de simetría se define como una línea que pasa por la molécula de forma que una rotación de $360°/n$ alrededor de la misma conduce a una estructura tridimensional indistinguible de la original. Todas las moléculas poseen un eje de orden uno ($n = 1$), ya que la rotación de 360° alrededor de cualquier eje lleva siempre a la misma estructura. El metano, en cambio, no posee *centro de simetría*, que se puede definir como un punto de la molécula con la propiedad de que cualquier línea que pase por él lleva a alrededores idénticos en ambas direcciones a partir del mismo.

Si observamos los metanos sustituidos clorometano (CH_3Cl), diclorometano (CH_2Cl_2) y triclorometano ($CHCl_3$), veremos de nuevo que cada uno de ellos contiene como mínimo un plano de simetría, lo cual se debe a la presencia de al menos dos átomos idénticos en el carbono central.

PROBLEMA 4-27 **Dibuje un plano de simetría para cada una de las siguientes moléculas: CH_3Cl, CH_2Cl_2 y $CHCl_3$. ¿Tendrán dichas moléculas centro de simetría o algún eje de simetría?**

FIGURA 4-22



Elementos de simetría del metano: (*a*) uno de los planos de simetría (*b*) uno de los ejes ternarios de simetría.

Consideremos ahora el compuesto 2-butanol. Sobre el segundo átomo de carbono se encuentran unidos cuatro grupos diferentes. No podemos hallar ni planos ni otros elementos de simetría relacionados con dicho átomo. *El átomo número dos del 2-butanol es asimétrico.*

Otra forma de reconocer esta asimetría es comparar las fórmulas tridimensionales del 2-butanol. Podemos ver que el compuesto puede ser representado mediante dos imágenes especulares no superponibles (fig. 4-23). Los estereoisómeros que guardan entre sí la relación de *imágenes especulares no superponibles* se demoniman *enantiómeros*.

PROBLEMA 4-28

Utilice modelos moleculares y dibujos en tres dimensiones para mostrar que:

a Los enantiómeros del 2-butanol no son superponibles.

b Las imágenes especulares del CH_3Cl, CH_2Cl_2 y $CHCl_3$ son idénticas a las de las moléculas originales.

Los enantiómeros se relacionan entre sí de la misma forma que la mano derecha con la mano izquierda. Las moléculas que se relacionan entre sí de esta forma se dice que son *quirales*. El átomo de carbono número dos del 2-butanol es el *átomo quiral*, o *centro quiral*, de la molécula. Una de las maneras más sencillas (aunque no la única) de reconocer la quiralidad es buscar átomos de carbono conectados a *cuatro grupos diferentes*.

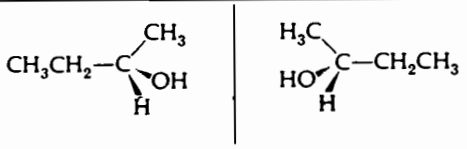
B. Actividad óptica

Cuando Biot observó la rotación de la luz polarizada producida por algunos compuestos orgánicos, estaba utilizando el mismo método que todavía utilizamos hoy en día para reconocer enantiómeros en el laboratorio. Para ello se coloca el compuesto correspondiente en un apartado llamado *polarímetro*. La dirección de la rotación del plano de la luz polarizada se observa haciendo pasar la luz a través de la muestra. Si la luz gira *en el sentido de las agujas del reloj*, decimos que la muestra es *dextrorrotatoria*, y se la designa como (+) o *d*. Si, por el contrario, la muestra hace girar el plano de la luz polarizada *en sentido opuesto al de las agujas del reloj*, diremos que es *levorrotatoria*, y se designará como (−) o *l*. *Los enantiómeros giran el plano de la luz polarizada en direcciones opuestas, pero con magnitudes iguales.*

Aunque la quiralidad es un prerrequisito necesario para la existencia de actividad óptica, los compuestos quirales no son necesariamente ópticamente activos.

FIGURA 4-23

Enantiómeros del 2-butanol.



Plano-espejo

En el laboratorio, un compuesto quiral como el 2-butanol se encontrará normalmente como una mezcla a partes iguales de los dos enantiómeros. Como los dos enantiómeros giran el plano de la luz polarizada la misma magnitud, pero en direcciones opuestas, no se observará ninguna rotación óptica neta. Un compuesto quiral que sea ópticamente inactivo por estar compuesto de una mezcla a partes iguales de ambos enantiómetros se dice que es un *racémico* y se designa como (±) o *dl*.

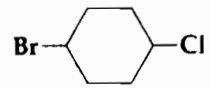
PROBLEMA 4-29 **Indique cuáles de los siguientes compuestos son quirales, y por ello capaces de existir como formas ópticamente activas. Identifique el o los centros quirales.**

a $CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

b $CH_2{=}CH\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$

c **1-Clorobutano**

d **3-Cloro-2-butanol**

e 

f **4-Bromo-1-clorociclohexeno**

g $C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

h **1,3-Dimetilbenceno**

C. Configuración absoluta

Los enantiómeros tienen entre sí una curiosa relación, que no hemos visto hasta ahora con otros isómeros. Son no superponibles, a pesar de que sus estructuras parezcan idénticas. Las distancias entre los átomos que rodean el centro quiral de un enantiómero son las mismas que las existentes en el otro enantiómero, su imagen especular. Diversos experimentos han demostrado con claridad que la mayoría de las propiedades físicas de los enantiómeros (punto de fusión, punto de ebullición, solubilidad) son idénticas, y bajo la mayoría de condiciones del laboratorio los enantiómeros muestran idéntica reactividad química. ¿Qué es lo que los hace entonces distintos?

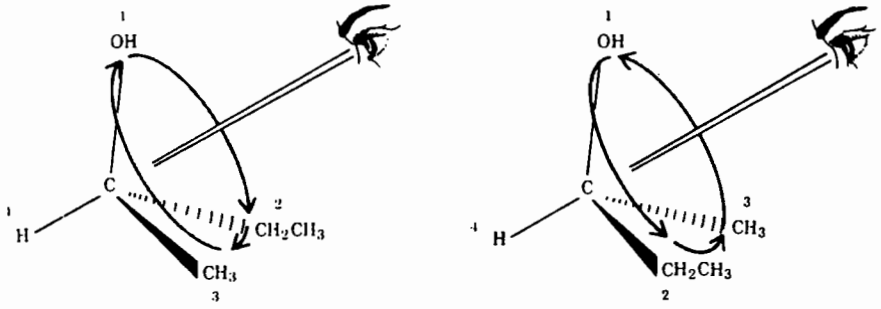
La diferencia es la *secuencia espacial* de los átomos o grupos conectados al átomo quiral, es decir, la *configuración*. Las moléculas que se relacionan entre sí como dos imágenes especulares no superponibles (enantiómeros) tienen configuraciones *opuestas*. La *configuración absoluta* describe la disposición en el espacio de los cuatros grupos unidos al centro quiral.

Un sistema general de designar la configuración absoluta se basa en las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog (sec. 4-1*B*). Cada grupo unido al átomo de carbono quiral recibe un número 1, 2, 3 ó 4; el 1 es el grupo de mayor prioridad, y el 4 el de menor. Por ejemplo, los grupos unidos al centro quiral del 2-butanol serán 1 = OH, 2 = CH_2CH_3, 3 = CH_3, y 4 = H. La molécula se observa entonces desde el *lado opuesto* al grupo de menor prioridad (4 = H)). El orden de prioridades decreciente de los restantes grupos representa una secuencia en el

sentido de las agujas del reloj, o en el sentido opuesto. En el primer caso, a la molécula se le asigna la configuración (*R*) (*rectus*, derecha). Si la secuencia es en el sentido opuesto a las agujas del reloj, estamos ante una configuración (*S*) (*sinister*, izquierda) (fig. 4-24).

FIGURA 4-24

Designaciones de la configuración absoluta de los enantiómeros del 2-butanol.

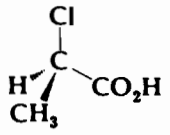


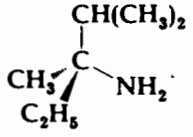
Secuencia en el sentido de las agujas del reloj, (*R*)-2-butanol

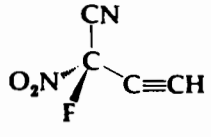
Secuencia contra las agujas del reloj, (*S*)-2-butanol

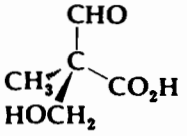
PROBLEMA 4-30

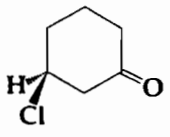
Asigne una configuración absoluta *(R)* o *(S)* a cada una de las siguientes moléculas:

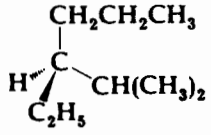
a 

b 

c 

d 

e 

f 

PROBLEMA 4-31

Dibuje una fórmula estructural en tres dimensiones para cada uno de los siguientes compuestos:

a Acido (*R*)-2-hidroxipropanoico

b (*R*)-2,3-Dibromopropanal

c (*S*)-3-Metil-3-metoxi-4-hexen-2-ona

d (*R*)-3-Cianociclopentanona
e (*S*)-3-Etilhept-1-en-5-ino
f Acido (*R*)-2-Deuteriopropanoico

D. Configuración relativa

Desgraciadamente, no es fácil determinar la configuración absoluta de un compuesto quiral. La técnica experimental más obvia, la medida de la actividad óptica, caracteriza físicamente al compuesto, pero no proporciona una indicación simple sobre la configuración. Muchos enantiómeros cambian sus signos de rotación al variar la longitud de onda de la luz utilizada, y algunos incluso poseen distinto signo en disolventes diferentes.

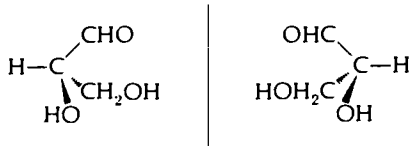
Se han establecido las *configuraciones relativas* de los centros quirales de muchos compuestos. Para ello se transforma un compuesto ópticamente activo en otro, mediante una secuencia de reacciones químicas que sea *estereoespecífica*, es decir, que cada reacción proceda espacialmente de una forma específica. La configuración de un compuesto quiral puede entonces relacionarse con la del siguiente en la secuencia de reacciones. Para establecer la configuración absoluta, bastaría con realizar un número suficiente de reacciones esteroespecíficas que permitiera llegar a otro compuesto de configuración absoluta conocida previamente.

Históricamente, la configuración del *d*-gliceraldehído (*d*-2,3 dihidroxipropanal) sirvió como patrón para comparar las demás configuraciones. Hacia finales del siglo diecinueve, Emil Fischer asignó arbitrariamente las configuraciones absolutas de los enantiómeros del gliceraldehído, tal como se indica en la figura 4-25. En aquel entonces, no existía ninguna otra base más clara para dicha elección.

En 1951, una técnica cristalográfica de rayos-X fue utilizada para determinar la configuración absoluta de la sal de rubidio y sodio del ácido tartárico. Como el ácido (+)-tartárico había sido relacionado previamente con la configuración del (+)-gliceraldehído, de esta forma *quedaron establecidas las configuraciones absolutas* de los enantiómeros del gliceraldehído. Por suerte (las probabilidades eran 50 por 100) se vio que las asignaciones originales de Emil Fischer eran correctas, y ahora todas las configuraciones relativas al gliceraldehído son absolutas.

FIGURA 4-25

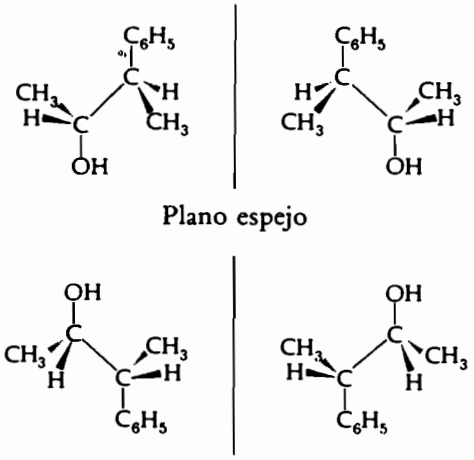
Configuraciones absolutas de los enantiómeros del gliceraldehído.



(*R*)-(+)-Gliceraldehído **(*S*)-(−)-Gliceraldehído**

FIGURA 4-26

Estereoisómeros del 3-fenil-2-butanol.



E. Varios centros quirales

El número de estereoisómeros crece rápidamente al incrementar el número de centros quirales de la molécula. Podemos calcular el número máximo de estereoisómeros posibles mediante la fórmula 2^n, en donde n corresponde al número de centros quirales.

Consideremos el 3-fenil-2-butanol compuesto que posee dos átomos quirales. Mediante dibujos tridimensionales, podemos representar cuatro isómeros (fig. 4-26). Vemos que las cuatro estructuras se pueden agrupar en dos pares de enantiómeros. Pero ¿cuál es la relación existente entre un par de enantiómeros y el otro? Los dibujos o los modelos moleculares nos indican que cada enantiómero de un par no es ni imagen especular ni superponible con cualquiera de los enantiómeros del otro par. Los estereoisómeros que *no son imágenes especulares* se denominan *diastereómeros*. Mientras que los enantiómeros son idénticos en todas sus propiedades físicas, con excepción de sus signos de rotación óptica, los diastereómeros tienen características físicas y químicas diferentes.

PROBLEMA 4-32

a Asigne configuraciones (*R*) y (*S*) a los centros quirales de los cuatro isómeros del 3-fenil-2-butanol.
b Las moléculas son relativamente libres en cuanto a su rotación sobre el enlace carbono-carbono central. ¿Afectará la conformación en cada instante a las asignaciones configuracionales?

PROBLEMA 4-33

a Dibuje fórmulas estructurales tridimensionales para los estereoisómeros del importante aminoácido treonina (ácido 2-amino-3-hidroxibutanoico).
b Asigne configuraciones (*R*) y (*S*) a los centros quirales de cada molécula.
c Indique qué estructuras serán enantiómeros y cuáles serán diastereómeros.

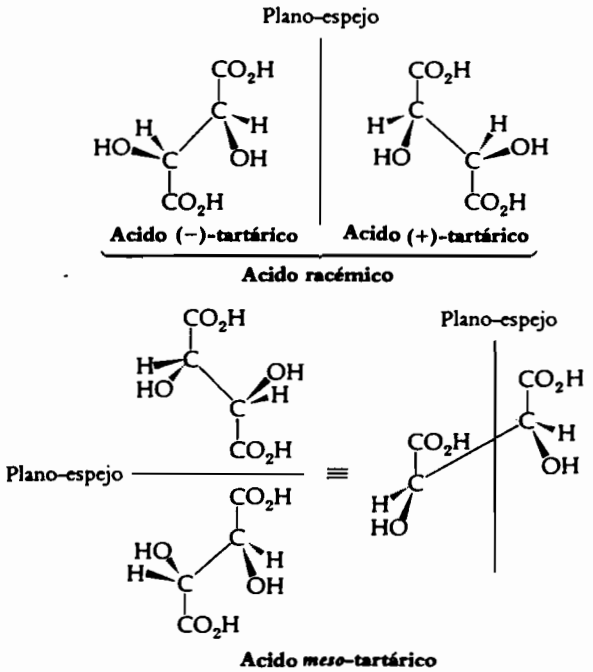
La diferencia en las propiedades físicas de los diastereómeros es la base del método más común de separación de enantiómeros, la llamada técnica de *resolución de enantiómeros* (también denominada resolución óptica). Como los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, no pueden ser separados mediante los métodos usuales del laboratorio, como la destilación o la cristalización. Sin embargo, la conversión de enantiómeros en diastereómeros permite su separación (sec. 8–4).

Pasteur llevó a cabo la primera separación de enantiómeros de la que se tiene noticia, utilizando un compuesto obtenido durante la preparación del vino. El ácido tartárico (ácido 2,3-dihidroxibutanodioico), un compuesto con dos átomos quirales, se deposita como sal potásica (tártaro) durante la fermentación del mosto de la uva. Biot demostró que el ácido tartárico obtenido del vino es por lo general dextrorrotatorio. Sin embargo, en el proceso de fermentación también se obtiene el llamado ácido racémico, que no posee actividad óptica, aunque tiene la misma composición química que el ácido tartárico.

Pasteur observó que los cristales de la sal de amonio y sodio del ácido racémico existen bajo dos formas distintas: una estructura «de mano derecha» y otra «de mano izquierda». Separó manualmente ambas formas cristalinas y observó que una de ellas giraba el plano de la luz polarizada hacia la derecha (dextrorrotatoria) y la otra hacia la izquierda (levorrotatoria). Mezclando cantidades iguales de los ácidos ópticamente activos, obtenidos a partir de las sales separadas, demostró que el ácido racémico es una mezcla a partes iguales de ácido tartárico dextrorrotatorio y de ácido tartárico levorrotatorio, es decir, una mezcla racémica (fig. 4–27).

FIGURA 4-27

Estereoisómeros del ácido tartárico.



El experimento de Pasteur demostró ser de una gran importancia para los inicios del desarrollo de las teorías estructurales de la química orgánica. Sin embargo, fue necesaria una cierta dosis de fortuna. El material con el que trabajó Pasteur es bastante raro, en el sentido de que es la única sal de tartrato que al cristalizar deposita los dos enantiómeros bajo formas cristalinas diferentes. Por otra parte, estos cristales diferentes tan sólo se forman por debajo de 25° y podrían no haber sido observados si Pasteur hubiera trabajo en una región de clima más cálido.

El ácido racémico da cuenta de sólo dos de los estereoisómeros esperados del ácido tartárico. Podemos predecir la existencia de un máximo de cuatro ($2^2 = 4$) estereoisómeros, pero en realidad sólo existen tres: los dos enantiómeros ópticamente activos que dan lugar al ácido racémico, y un isómero ópticamente inactivo.

El ácido tartárico ilustra una importante propiedad de los diastereómeros: *las moléculas con dos o más centros quirales no son necesariamente quirales*. Podemos ver (fig. 4-27) que las dos fórmulas estructurales adicionales representadas del ácido tartárico son imágenes especulares superponibles. De hecho, son idénticas. Los compuestos con centros quirales, pero que son aquirales (no quirales), se conocen como *compuestos meso*. Los compuestos meso poseen un elemento de simetría. El reconocimiento de un plano de simetría es en general el mejor modo de detectarlos.

Las propiedades físicas de los estereoisómeros del ácido tartárico se recogen en la tabla 4-4. Las propiedades de los isómeros *d* y *l* son idénticas (aparte del signo de la rotación óptica), y son distintas de las de la forma meso. También podemos ver que el punto de fusión del ácido racémico es distinto del de los dos isómeros *d* y *l* de que está compuesto. Las mezclas racémicas tienen por lo general puntos de fusión más altos que los de cada enantiómero puro. Las atracciones intermoleculares entre los enantiómeros *d* y *l* en la red cristalina suelen ser mayores que las existentes en cada enantiómero puro.

TABLA 4-4

Propiedades físicas de los ácidos tartáricos.

Compuesto	p.f., °C	Rotación específica a 25° C	Solubilidad en H_2O, g/100 ml
Acido *d*-tartárico	170	+11,98°	$147^{(25°)}$
Acido *l*-tartárico	170	−11,98°	$147^{(25°)}$
Acido racémico	206	0	$25^{(25°)}$
Acido *meso*-tartárico	140	0	$120^{(15°)}$

PROBLEMA 4-34 **¿Cuál es la relación entre las configuraciones absolutas de los átomos quirales de los ácidos (+) y (−)-tartáricos? ¿Y en el ácido *meso*-tartárico?**

Los mismos principios estereoquímicos pueden aplicarse tanto a compuestos acíclicos como cíclicos. Por ejemplo, los dos centros quirales del ácido ciclopropano-1,2-dicarboxílico conducen a tres estereoisómeros: un par de enantiómeros trans y una forma cis que es meso (fig. 4-28).

También podemos ver que el isómero trans del 1,2-dimetilciclohexano existe como un par de enantiómeros. El confórmero diecuatorial está claramente favorecido y la equilibración no altera la distribución de diastereómeros (fig. 4-29*a*). En contraste, las relaciones estereoquímicas en el isómero cis vienen complicadas por la superposición del equilibrio conformacional sobre la configuración. Así pues, el *cis*-1,2-dimetilciclohexano es ópticamente inactivo y no puede resolverse a temperatura ambiente, incluso a pesar de que podemos dibujar dos fórmulas estructurales enantiómeras (fig. 4-29*b*). Las configuraciones se interconvierten rápidamente a través de la inversión conformacional, de forma que el isómero cis es en realidad un compuesto meso.

PROBLEMA 4-35 **Muestre cómo la interconversión conformacional del *cis*-1,2-dimetilciclohexano pasa a través de una estructura intermedia simétrica.**

PROBLEMA 4-36 **Utilice modelos moleculares y dibujos de conformaciones silla para determinar cuáles de los siguientes compuestos son capaces de ser resueltos y aislados bajo formas ópticamente activas:**

a ***trans*-1,3-Dimetilciclohexano**
b ***cis*-1,3-Dimetilciclohexano**
c ***cis*-3-Metilciclohexanol**
d ***trans*-1,4-Dimetilciclohexano**
e ***cis*-4-Metilciclohexanol**

FIGURA 4-28

Estereoisómeros del ácido ciclopropano-1,2 -dicarboxílico.

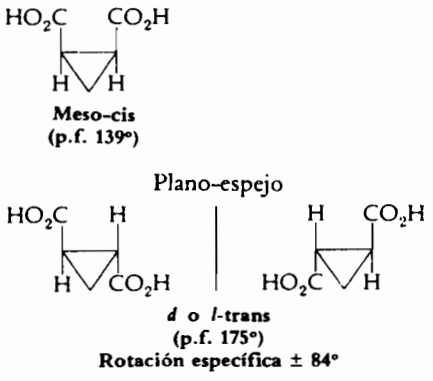
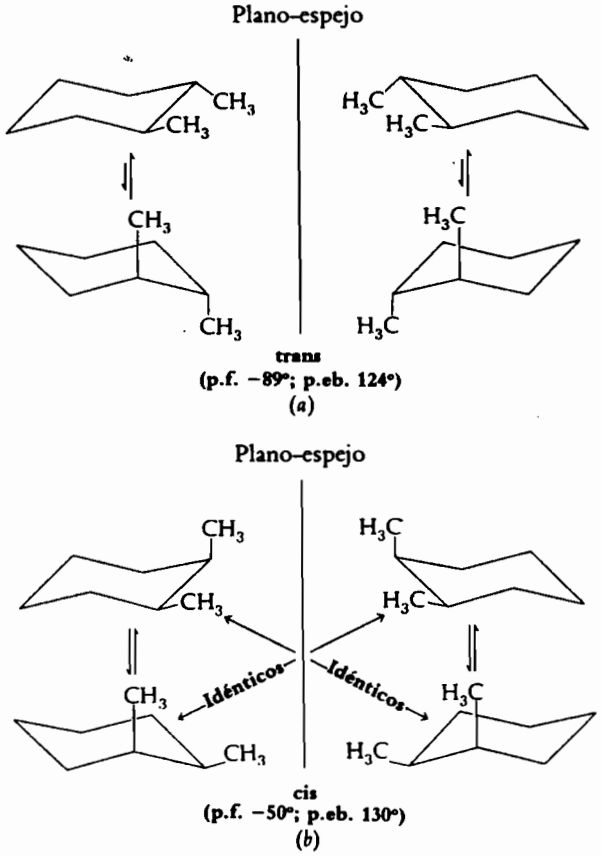


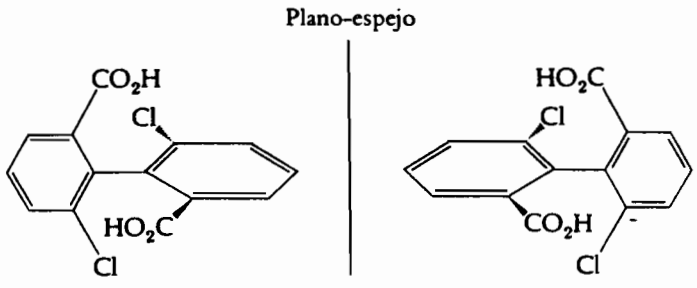
FIGURA 4-29

Estereoisómeros del 1,2-dimetil-ciclohexano.



F. Asimetría torsional

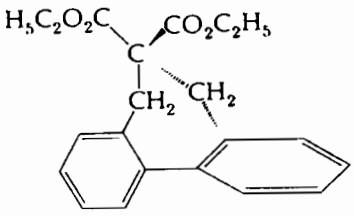
Hemos visto ya que la rotación sobre enlaces sencillos en la mayor parte de compuestos acíclicos se produce con relativa libertad a temperaturas ordinarias. Las interacciones repulsivas no debidas a enlace, producidas entre enlaces o átomos adyacentes, son muy pequeñas (sec. 4-2*B*). Existen, sin embargo, algunos interesantes ejemplos de compuestos en los que las interacciones no debidas a enlace entre grupos voluminosos inhiben la libre rotación alrededor de un enlace σ. En



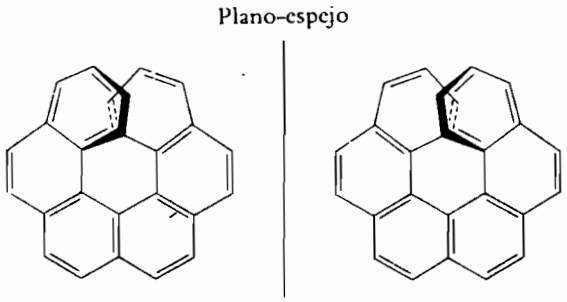
algunos casos, dichos compuestos pueden ser separados en pares de enantiómeros. La asimetría molecular tiene su origen en la inhibición de la libre rotación debida a la tensión torsional.

Los compuestos bifenílicos constituyen los ejemplos más típicos de *asimetría torsional*. Cuando se colocan grupos voluminosos en las posiciones orto de cada anillo aromático, se inhibe la libre rotación del enlace sencillo que conecta entre sí ambos anillos. El compuesto puede ser separado en enantiómeros.

Las repulsiones no debidas a enlace entre grupos grandes no son la única causa de asimetría en los compuestos bifenílicos. En el siguiente ejemplo, la tensión angular producida al girar la cadena lateral alrededor del enlace sencillo central impide la interconversión de enantiómeros.



Un ejemplo realmente interesante de este tipo de estereoisomería lo constituye el hexahelíceno. La molécula está retorcida, en forma de espiral. Puede ser resuelta en enantiómeros de notable estabilidad, que corresponden a hélices de mano derecha y de mano izquierda.



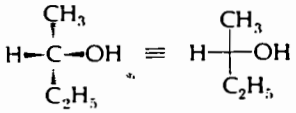
Hexahelíceno

G. Fórmulas de proyección de Fischer

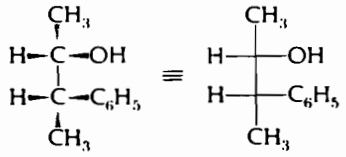
La dificultad en representar fórmulas tridimensionales de las moléculas se incrementa al aumentar el número de centros quirales. Fischer desarrolló un sistema de proyección bidimensional de fórmulas, que aplicó a los carbohidratos y a los aminoácidos, y que podemos utilizar para representar numerosos compuestos quirales. Se orienta una conformación eclipsada de la fórmula con cuñas de forma que las cuñas a trazos discontinuos queden verticales y las de trazo grueso queden horizontales sobre la superficie bidimensional. El dibujo queda entonces aplanado, en forma de proyección bidimensional (fig. 4-30).

FIGURA 4-30

Relación entre fórmulas con cuñas y proyecciones de Fischer.



(*S*)-2-Butanol



(2*S*,3*S*)-3-Fenil-2-butanol

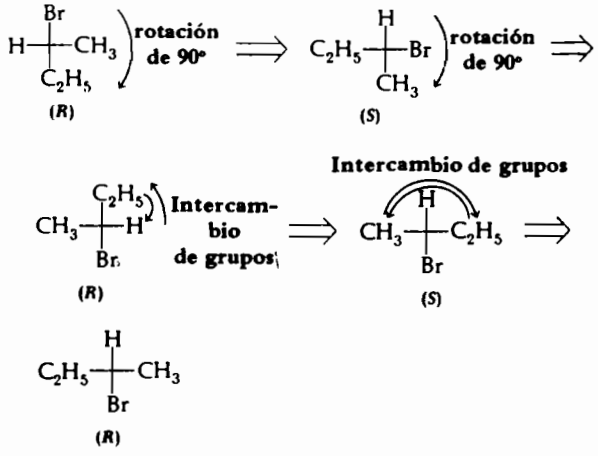
PROBLEMA 4-37 | **Dibuje fórmulas de proyección de Fischer para las configuraciones 2(*R*),3(*R*); 2(*S*),3(*R*), y 2(*R*),3(*S*) del 3-fenil-2-butanol.**

Debido a que las fórmulas de proyección de Fischer tienen una relación con una imagen tridimensional concreta, su manipulación sobre la superficie bidimensional es muy específica. Una rotación de la fórmula de proyección 90° sobre el centro quiral invierte la configuración de la estructura original, lo mismo que un intercambio entre la posición de dos grupos cualesquiera. En la figura 4-31 se ilustran estas relaciones para el caso del 2-bromobutano.

PROBLEMA 4-38 | **Utilice modelos y/o fórmulas con cuñas para confirmar las relaciones señaladas en la figura 4-31.**

FIGURA 4-31

Manipulación de las fórmulas de proyección de Fischer del 2-bromobutano.



4-5 RESUMEN

Las relaciones espaciales entre los átomos de una molécula pueden llegar a tener una profunda influencia sobre las propiedades físicas y químicas de la misma. Los isómeros geométricos existen debido a la rotación restringida de los grupos alrededor de los enlaces de las moléculas. Los dobles enlaces y los carbociclos comunes aportan la rigidez estructural que conduce a este tipo de isómeros configuracionales.

La rotación sobre los enlaces sencillos de las moléculas acíclicas experimenta una barrera energética muy pequeña, debida a las interacciones de grupos y enlaces a través del espacio. Pueden establecerse varias conformaciones alternadas y eclipsadas a medida que va teniendo lugar la rotación.

La rotación sobre los enlaces sencillos de los compuestos cíclicos viene restringida por las limitaciones estructurales del anillo. La energía de tensión de cualquier conformación es la suma de la deformación angular más las interacciones de torsión y las no debidas a enlace. Los anillos hexagonales existen como formas plegadas, prácticamente libres de tensión angular. En la conformación silla, más favorable, las repulsiones no debidas a enlace entre los sustituyentes ecuatoriales son mínimas, pero los grupos axiales experimentan interacciones 1,3-diaxiales de carácter repulsivo, que son desfavorables energéticamente. Otros anillos pequeños y compuestos policíclicos exhiben una gran variedad de interacciones debidas o no a enlace que nos permiten extender nuestro conocimiento sobre las tensiones angulares, de enlace y de torsión.

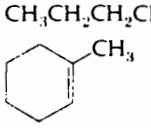
Los compuestos quirales constituyen un grupo de isómeros configuracionales que se detectan normalmente por su actividad óptica. Los estereoisómeros, cuyas fórmulas estructurales son imágenes especulares no superponibles (enantiómeros), poseen propiedades físicas idénticas, aunque giran el plano de la luz polarizada de igual forma, pero en direcciones opuestas. Los compuestos con dos o más centros quirales pueden existir como enantiómeros o como estereoisómeros que no son imágenes especulares (diastereómeros). Algunos estereoisómeros poseen planos de simetría. Se conocen como compuestos meso y son ópticamente inactivos.

4-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

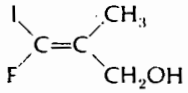
4-39 Nombre cada uno de los siguientes compuestos, incluyendo las designaciones estereoquímicas *Z* o *E* en los casos apropiados.

a $CH_3CH_2CH_2CH(CH_3)CH{=}CH_2$

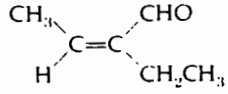
b



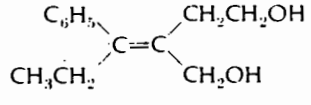
c



d

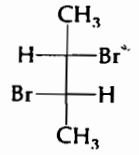


e

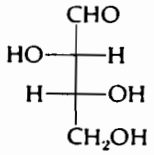


4-40 Dibuje fórmulas de proyección de Newman de un rotámero de cada uno de los siguientes compuestos. Indique en qué casos el compuesto puede ser ópticamente activo.

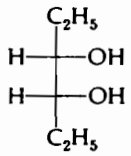
a



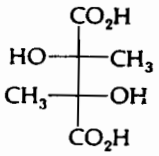
b



c

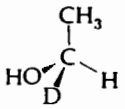


d

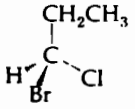


4-41 Designe como (*R*) o (*S*) cada una de las siguientes moléculas:

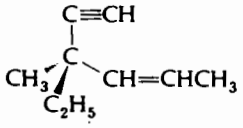
a



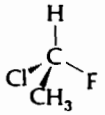
b



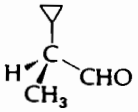
c



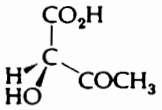
d



e



f



4-42 En la molécula de ácido 2-ciano-5,5-dicloro-3-metil-4-ciclohexanona-1-carboxílico.

a ¿Cuántos estereoisómeros son posibles?

b ¿Cuántos pares de enantiómeros puede esperarse que existan?

c Dibuje la conformación preferente del isómero más estable.

4-43 Se cree que el *cis*-1,4-di-*terc*-butilciclohexano existe bajo la forma de bote torcido en vez de bajo la forma silla. Dibuje la conformación esperada y discuta por qué no está favorecida la forma silla.

4-44

a Utilice las fórmulas de proyección de Newman para representar los tres confórmeros principales del 1,2-dibromoetano.

b Marque cada confórmero siguiendo la convención que permite indicar la relación espacial existente entre los átomos de bromo.

c Dibuje un gráfico de energía potencial frente a ángulo de rotación que muestre la relación entre los rotámeros.

4-45

a ¿Cuántos átomos de carbono quirales tiene el 2,3-difenilbutano?

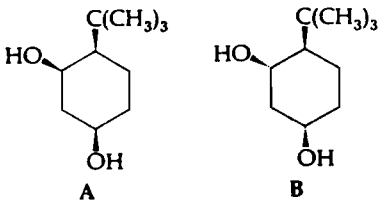
b ¿Cuántos estereoisómeros se observan en realidad?

c Utilice fórmulas de Fischer para representar todos los estereoisómeros reales, empleando la convención de que la cadena carbonada más larga se representa verticalmente.

d Indique las estructuras que son ópticamente activas.

e Designe como (*R*) o (*S*) los átomos de carbono asimétricos de cada fórmula estructural del apartado *c*.

4-46 Explique la observación experimental de que **A** forma enlaces de hidrógeno intramoleculares, y **B** forma tan sólo enlaces de hidrógeno intermoleculares.



A B

4-47

a Represente una fórmula estructural de la conformación más estable del *cis*-1-*terc*-butil-4-metilciclohexano y del *cis*-1-*terc*-butil-3-metilciclohexano.

b Utilice los datos de la tabla 4-2 para calcular la diferencia de energía aproximada entre las conformaciones silla más favorables del apartado *a* y sus conformaciones menos favorables.

4-48 Represente las dos conformaciones silla de cada uno de los siguientes compuestos. Indique, en su caso, qué confórmero es más estable, colocando a continuación los seis compuestos en orden de estabilidades decrecientes.

a *cis*-1,2-Dimetilciclohexano

b *trans*-1,2-Dimetilciclohexano

c *cis*-1,3-Dimetilciclohexano

d *trans*-1,3-Dimetilciclohexano

e *cis*-1,4-Dimetilciclohexano

f *trans*-1,4-Dimetilciclohexano

4-49 Utilice fórmulas de proyección de Newman para establecer las estabilidades relativas de los isómeros del ácido tartárico (fig. 4-27).

4-50 Represente fórmulas estructurales de cada uno de los siguientes pares de compuestos, y prediga qué par es más estable:

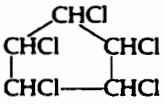
a (*Z*)- y (*E*)-2-Penteno

b (*Z*)- y (*E*)-2-Fenil-2-buteno

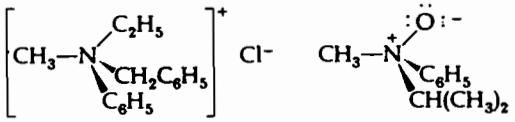
c *cis*- y *trans*-1,2-Dimetilciclopentano

d (*Z*)- y (*E*)-1-Fenil-2,3,3-trimetil-1-buteno

4-51 Escriba todos los posibles estereoisómeros de la siguiente fórmula. Indique, en su caso, los que *no sean ópticamente activos*.



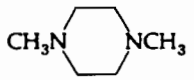
4-52 Las sales de amonio cuaternario y los óxidos de amina que contienen cuatro grupos diferentes sobre el átomo de nitrógeno pueden ser resueltos en enantiómeros ópticamente activos. Utilice el sistema de prioridades de Cahn-Ingold-Prelog para designar como (*R*) o (*S*) los siguientes compuestos quirales:



4-53 El heterociclo *N,N'*-dimetilpiperazina se puede representar mediante conformaciones silla como las del ciclohexano.

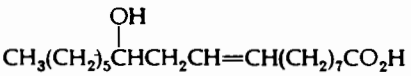
a Represente los confórmeros.

b Indique qué confórmeros es de esperar que posean momento dipolar.



***N,N'*-Dimetilpiperazina**

4-54 Explique el hecho de que el ácido ricinoleico pueda existir como cuatro isómeros ópticos a pesar de que la molécula contiene un único átomo de carbono asimétrico.



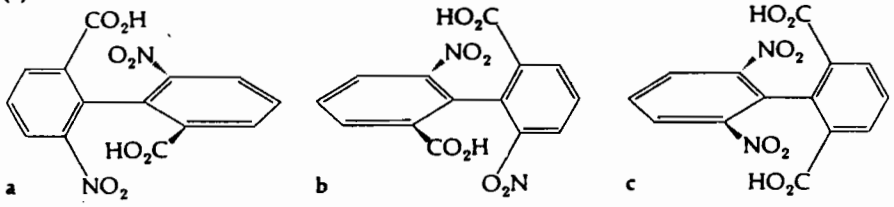
Acido ricinoleico

4-55 Un alcohol de origen natural, $C_6H_{12}O$, se encontró que poseía una rotación óptica de +49,5°. Por hidrogenación catalítica, el alcohol absorbió un mol de hidrógeno, dando lugar a un nuevo alcohol ópticamente inactivo. Escriba la estructura del alcohol de origen natural, y de su producto de hidrogenación.

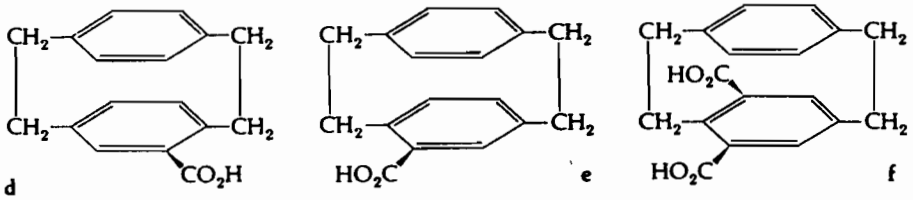
4-56 El radio de van der Waals de un átomo de yodo es mayor que el de un átomo de bromo, y éste a su vez mayor que el de uno de cloro. Sin embargo, los datos de la tabla 4-2 indican que la diferencia energética entre los tres sustituyentes por estar en una posición ecuatorial en el ciclohexano es pequeña. ¿Cómo puede explicarse esta observación? (*Ayuda:* consulte la tabla 3-2).

4-57 Examine cada uno de los grupos siguientes, y prediga qué compuestos serán quirales

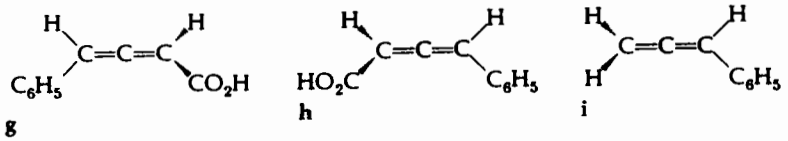
(a) Bifenilos



(b) Paraciclofanos



(c) Alenos



5 ESPECTROSCOPIA

5-1 ESPECTROMETRIA DE MASAS

A. El espectrómetro de masas. B. Pesos moleculares y fórmulas.

5-2 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

A. Principios de la espectroscopia de RMN. B. Desplazamiento químico. C. Desplazamiento químico y estructura molecular. D. Acoplamiento spin-spin. E. Acoplamientos más complejos. F. Desacoplamiento de spin. G. RMN de ^{13}C.

5-3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

A. Principios de la espectroscopia infrarroja. B. Absorciones características en el infrarrojo.

5-4 RESOLUCION ESPECTROSCOPICA DE PROBLEMAS ESTRUCTURALES

5-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

La química orgánica se lleva en realidad a dos niveles distintos. Los químicos realizan sus experimentos y observaciones sobre sólidos, líquidos y gases que pueden ser manejados y guardados en botellas. Pero a continuación la discusión se centra en el comportamiento de átomos y moléculas submicroscópicas, invisibles. Una creencia implícita en este tratamiento es que el comportamiento observado en la sustancia manejable refleja las características de las moléculas constituyentes. Es muy importante no confundir estos dos niveles, la observación física y el comportamiento molecular que se deduce, ya que nuestra discusión suele pasar continuamente del uno al otro.

Hemos visto que los enlaces covalentes nos permiten construir una variedad casi infinita de esqueletos carbonados. Visto de forma retrospectiva, es realmente impresionante que los científicos del siglo diecinueve y de principios del veinte hayan sido capaces de conjuntar una imagen consistente de la estructura molecular, sin poder ver realmente una molécula. En cambio, el químico moderno dispone de toda una serie de aparatos sofisticados con los que pueden verse los componentes de una molécula. En este sentido, «ver» no es, por supuesto, lo mismo que ver un objeto en nuestro mundo normal, ya que no interviene en general la luz visible. La radición de otras longitudes de onda, como infrarrojo, ultravioleta, microondas o rayos X, nos proporciona, sin embargo, la forma de ver los átomos y los enlaces de un compuesto particular.

Estas formas de análisis instrumental se engloban en general bajo la etiqueta de espectroscopia. Consideraremos aquí tan sólo los métodos espectroscópicos utilizados más frecuentemente en química orgánica. En este capítulo veremos la espectrometría de masas, la resonancia magnética nuclear, y la espectroscopia infrarroja. En capítulos posteriores trataremos de la espectroscopia ultravioleta (sec. 12-4), de la difracción de rayos X (sec. 16-3*A*), y de la espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica (sec. 18-2C).

Antes de que un compuesto sea sometido a análisis espectroscópico, debe ser separado de otros materiales. Muchas separaciones son extremadamente difíciles, y su éxito depende a menudo del ingenio y destreza experimental del químico. La *destilación* de los líquidos y la *cristalización* de los sólidos son los métodos de purificación más ampliamente utilizados. La *cromatografía,* método de separación de compuestos basado en su distinta adsorción sobre superficies adsorbentes sólidas o líquidas de tipos diversos, es en general la técnica de elección en el caso de separaciones difíciles. En los métodos cromatográficos, la separación se consigue casi siempre haciendo fluir la mezcla a través de una columna de adsorbente. Los componentes emergen de la columna a tiempos diferentes, y pueden ser recogidos como fracciones separadas. Los modernos equipos de cromatografía permiten estandarizar y controlar cada etapa del proceso de separación.

5-1 ESPECTROMETRIA DE MASAS

El bombardeo de moléculas con un haz de electrones de energías de unos 70 electrón-voltios (1.610 kcal/mol, 6720 kJ/mol) puede producir numerosas alteraciones en la estructura molecular. Uno de los procesos inducidos por el bombar-

deo electrónico es la pérdida de un electrón por la molécula, con lo que se produce un *catión molecular* $[M\cdot]^+$. Lo que le ocurra a este catión de alta energía, y a sus productos de fragmentación, constituyen la base del método analítico denominado espectrometría de masas.

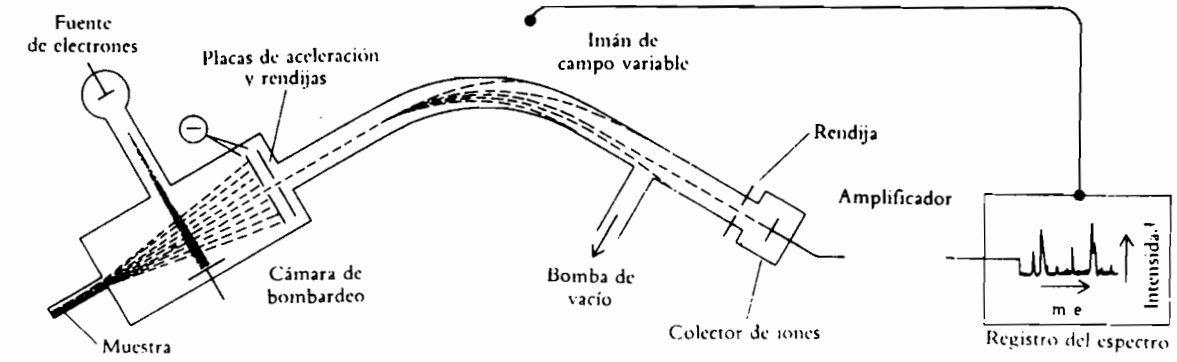
A. El espectrómetro de masas

El método más común de espectrometría de masas se basa en la deflexión de iones que se mueven en un campo magnético. Un instrumento característico (fig. 5-1) consiste en una cámara de bombardeo, en la que se introduce una minúscula cantidad de muestra en forma de vapor. La cámara y sus partes complementarias se mantienen bajo un fuerte vacío, lo que permite trabajar incluso con sólidos de presiones de vapor muy bajas. Los iones positivos generados por el bombardeo de electrones, o por la fragmentación subsiguiente del ion molecular, son acelerados mediante unas placas cargadas negativamente situadas en uno de los extremos de la cámara. Algunos de los iones pasan a través de unas rendijas situadas en el centro de las placas de aceleración y penetran en un tubo colocado en un campo magnético. A medida que los iones pasan por el campo magnético, sufren una deflexión en relación con su velocidad, carga y masa.

Si simplificamos nuestra descripción suponiendo que todos los iones poseen una única carga positiva y que llevan la misma velocidad al penetrar en el campo magnético, hallaremos que el grado de deflexión es inversamente proporcional a la masa de cada fragmento, es decir, que los fragmentos más ligeros sufrirán mayor deflexión que los mayores. Por último, los iones llegan a un colector de iones, en donde son detectados, para los cual se genera una señal electrónica en el colector, que es ampliada antes de ser finalmente registrada. Con frecuencia los datos van a parar directamente a un ordenador que genera el espectro de masas en forma digital o como diagrama de barras. El barrido de la muestra se consigue,

FIGURA 5-1

Esquema de un espectrómetro de masas.



bien variando el campo magnético, bien variando la velocidad de los iones. Los resultados se registran en función de la relación de masa con respecto a carga (m/e).

B. Pesos moleculares y fórmulas

El químico en general tiene alguna idea de los tipos de compuestos que pueden aparecer en una determinada reacción. El análisis es frecuentemente un proceso rutinario de comparación de las propiedades físicas o de los datos espectroscópicos con los de sustancias conocidas. Sin embargo, la elucidación estructural de nuevos compuestos requiere la determinación de una fórmula molecular precisa y del correspondiente peso molecular.

Uno de los métodos más antiguos para determinar la *fórmula empírica* de un compuesto es el *análisis por combustión* (sec. 1-1) de unos pocos miligramos de muestra pura. Por ejemplo, la combustión completa de un hidrocarburo con oxígeno produce agua y dióxido de carbono. Los productos pueden ser pesados, y su peso puede relacionarse con el de muestra original, con lo que se obtiene la composición en tantos por ciento de carbono e hidrógeno del compuesto. Los análisis suelen tener una precisión de 0,2 por 100. El análisis elemental de otros átomos se realiza por métodos similares.

Los análisis por combustión proporcionan la fórmula empírica, pero no necesariamente la fórmula molecular. La espectrometría de masas es el método más simple de determinar el *peso molecular*. Hasta el espectrómetro más sencillo es capaz de indicar el peso molecular entero, confirmando la fórmula empírica y molecular obtenidas en el análisis por combustión. Los espectrómetros de masas más sofisticados pueden suministrar pesos moleculares tan precisos que indiquen directamente la fórmula molecular.

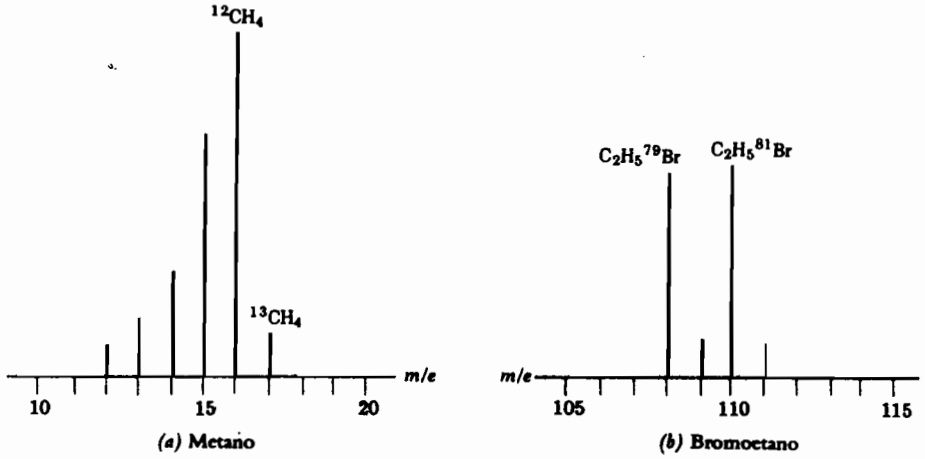
La consecuencia más sencilla del bombardeo electrónico en un espectrómetro de masas es la formación del ion molecular, es decir, del radical-catión resultante de la pérdida de un electrón por una molécula de la muestra. Los iones moleculares que no se fragmentan conducen a una señal en el espectro de masas con un valor de m/e correspondiente al peso molecular de la muestra. La señal del ion molecular M es a menudo un pico intenso situado en la posición de m/e más elevada del espectro.

Normalmente, en los espectros de los compuestos orgánicos se observa una pequeña señal a una unidad de masa superior a la del ion molecular. Este pico, denominado $M + 1$, es debido a la abundancia natural (1,1 por 100) del isótopo ^{13}C del carbono (fig. 5-2*a*). El ion molecular de un hidrocarburo sencillo con n átomos de carbono tendrá un pico isotópico $M + 1$ con una intensidad $n \times 0{,}011$ con respecto a M. La probabilidad de hallar dos átomos de ^{13}C en una molécula cualquiera es tan pequeña que por lo general los picos $M + 2$ debidos al isótopo del carbono no son importantes.

Los compuestos que contienen bromo o cloro muestran grandes picos isotópicos en sus espectros de masas. El cloro existe como una mezcla de 75 por 100 de ^{35}Cl y 25 por 100 de ^{37}Cl, mientras que el bromo es una mezcla aproximadamente 1:1 de ^{79}Br y ^{81}Br. Los espectros de masas con estos átomos de halógeno poseerán, por tanto, picos $M + 2$ significativos (fig. 5-2*b*). Los picos isotópicos son

FIGURA 5-2

Representaciones de espectros de masas con diagramas de barras del ion molecular y los picos isotópicos correspondientes del *(a)* metano y el *(b)* bromoetano.



con frecuencia de gran importancia para determinar fórmulas moleculares y características estructurales de un compuesto.

El peso molecular constituye una importante información que los químicos orgánicos extraen de un espectro de masas, pero en algunos casos, no obstante, el pico del ion molecular puede no resultar evidente. Bajo condiciones rutinarias, algunas moléculas no presentan señal molecular, porque el ion se fragmenta por completo (sec. 10-8) antes de que pueda ser detectado. A veces el pico se puede observar disminuyendo el voltaje de la fuente de ionización electrónica. Al impartir menos energía al ion molecular, la fragmentación disminuye y la señal correspondiente se hace relativamente más intensa.

Cuando se localiza más de un pico significativo en la región de m/e esperada para el pico molecular, la elección puede hacerse a veces recordando que los compuestos que sólo contienen C, H o C, H y O deben tener un peso molecular par. Si además hay un número par de átomos de nitrógeno, el peso molecular continúa siendo par, mientras que un número impar de nitrógenos implica un peso molecular impar. El conocimiento de los enlaces presentes y de la estructura molecular puede ayudar a descartar valores inadecuados.

Los espectrómetros de masas de alta resolución son capaces de resolver diferencias de masas del orden de una parte en 10^6. La multitud de fragmentaciones posibles del ion molecular, combinada con los picos isotópicos adicionales, puede llevar a espectros muy complicados. Los espectrómetros acoplados a un ordenador para el análisis de la salida de datos son capaces de distinguir entre moléculas con muy pequeñas diferencias en peso molecular. Por ejemplo, el dióxido de carbono, el nitrógeno y el etileno tienen masas enteras de 28. Pueden, sin embargo, ser detectados individualmente porque sus masas exactas (27,9949, 38,0061 y 28,0313, respectivamente) son ligeramente diferentes.

Hemos considerado tan sólo el uso del espectrómetro de masas para la determinación del peso molecular. Se puede obtener, no obstante, un gran caudal de información sobre la estructura molecular de los esquemas de fragmentación. En la sección 10-8 veremos que la evolución del ion molecular está relacionada con la química de los intermedios carbocatiónicos.

PROBLEMA 5-1 **Los análisis por espectrometría de masas de los compuestos del problema 1-19 mostraron que los pesos moleculares de los compuestos desconocidos eran *a* = 184, b = 138, *c* = 149 y *d* = 166. Utilice estos datos para determinar si la fórmula molecular corresponde a la fórmula empírica. Indique en cada caso la correcta fórmula molecular.**

5-2 ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) es una de las técnicas de elucidación estructural más útiles de que dispone el químico orgánico. La técnica proporciona información sobre la estructura molecular a base de examinar las propiedades magnéticas de átomos específicos de las moléculas. La capacidad de «mirar» los núcleos de hidrógeno (protones) ha sido de particular interés.

Hoy en día son asequibles a la mayoría de químicos instrumentos capaces de llevar a cabo espectros de protón (^{1}H) rutinarios. Los espectros de RMN de algunos otros núcleos también son factibles. Los recientes avances en la tecnología de la instrumentación han tenido como consecuencia una disponibilidad mayor de los espectros de RMN de ^{13}C. La combinación de espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C constituye una herramienta poderosa para investigar los principales átomos que forman las moléculas orgánicas.

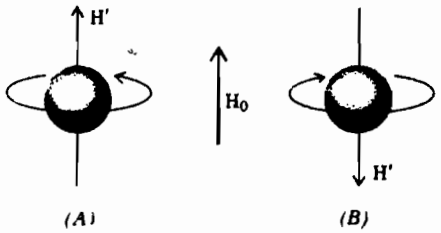
A. Principios de la espectroscopia de RMN

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear se puede llevar a cabo sobre núcleos que posean un *momento magnético*. Los más característicos tienen masas impares (^{1}H, ^{11}B, ^{13}C, ^{15}N, ^{19}F, ^{31}P, etc.) o bien masa par pero número atómico impar (^{2}H, ^{10}B, ^{14}N, etc.), aunque algunos núcleos, a pesar de reunir estas características, no dan lugar a señales de RMN. El flúor, por ejemplo, es el único halógeno que puede ser utilizado de forma eficaz en experimentos rutinarios de RMN.

Vamos a desarrollar el concepto de espectroscopia de RMN utilizando el núcleo de hidrógeno como modelo. Un protón puede ser considerado como una unidad positivamente cargada, y dotada de spin. Como cualquier carga eléctrica en rotación, genera un pequeño campo magnético H' en la dirección de su eje de giro. Si el núcleo se coloca en un campo magnético externo H_0, se alineará de forma paralela *(A)* o antiparalela *(B)* con la dirección del campo aplicado (figura 5-3). La disposición paralela *(A)* es de menor energía, aunque la diferencia de energía entre ambas orientaciones es pequeñísima, por lo que, a 25°, tan sólo un exceso de unos 10 núcleos entre un millón (10^6) se encuentran en el estado de energía más baja.

La muestra a analizar se coloca en un tubo situado entre los polos de un potente imán (fig. 5-4). Las muestras se analizan por lo general en solución, y los tubos

FIGURA 5-3



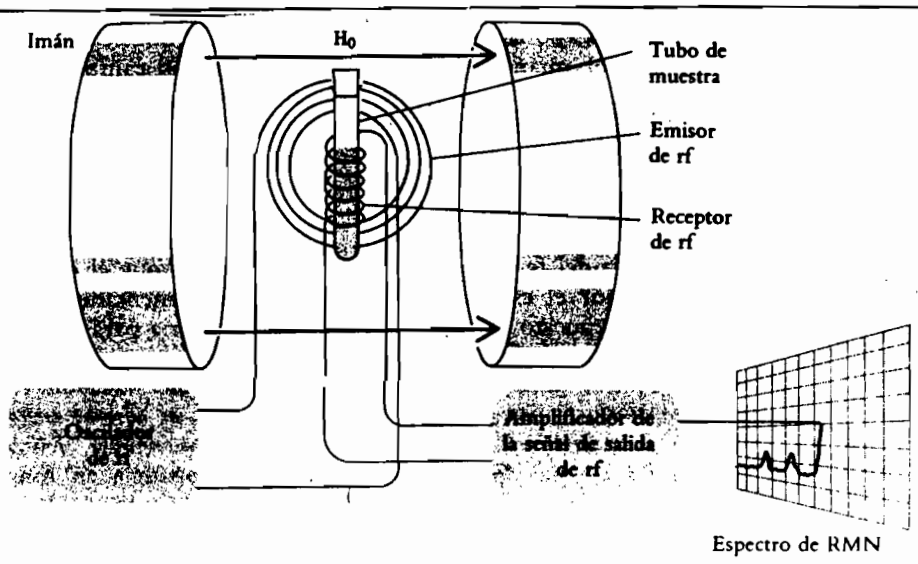
Orientaciones de los estados de spin del núcleo de hidrógeno en un campo magnético H_0.

que las contienen se hacen girar rápidamente, para promediar las posibles orientaciones espaciales de las moléculas. Los gases, y más recientemente los sólidos, también pueden ser analizados por RMN. Alrededor de la muestra existen además un oscilador de radiofrecuencia (rf) y sus anillos receptores correspondientes.

Durante el análisis por RMN, se perturban energéticamente los núcleos mediante una combinación del campo magnético aplicado y de la radiación de radiofrecuencia. La mayoría de aparatos de RMN de rutina operan a una radiofrecuencia fija y al registrar el espectro se ejercen pequeñas variaciones en el campo magnético. Cuando la energía que se hace incidir sobre un núcleo iguala la diferencia de energía entre los estados de spin, se alcanza la llamada condición de *resonancia*, y se absorbe energía al mismo tiempo que el núcleo pasa de un estado de spin al otro. La absorción y subsiguiente emisión de energía correspondiente a este *«cambio de spin»* es detectada por el receptor de radiofrecuencia y registrada como un pico en el espectro de RMN.

La energía entre los estados de spin es característica de cada núcleo en particular, y de la intensidad del campo magnético que experimenta. Para el protón, en un campo de 14.100 gauss (típico en la mayoría de espectrómetros de RMN de

FIGURA 5-4



Esquema de un espectrómetro de resonancia magnética nuclear.

rutina), el valor es de $5{,}7 \times 10^{-6}$ kcal/mol ($23{,}8 \times 10^{-6}$ kJ/mol). Las relaciones se expresan en las ecuaciones siguientes:

$$\Delta E = h\nu = \frac{\gamma h H}{2\pi} \qquad \nu = \frac{\gamma H}{2\pi}$$

siendo ΔE = diferencia de energía entre los dos estados de spin
h = constante de Planck
ν = frecuencia de resonancia
γ = relación giromagnética, característica de cada núcleo
H = campo magnético *ejercido sobre el núcleo*

Las expresiones matemáticas muestran que la frecuencia de resonancia es proporcional al campo magnético que experimenta el núcleo. Veremos (sec. 5-1*B*) que cuanto mayor sea la relación campo-frecuencia de un espectrómetro, mayor será la separación entre las señales de resonancia en el espectro de RMN. Por ello, aunque sería ideal disponer de instrumentos de campo magnético elevado, diversas consideraciones tecnológicas y económicas resultan factores limitantes, al menos en cuanto a la construcción de espectrómetros de rutina.

B. Desplazamiento químico

La energía necesaria para el cambio de spin es característica de cada tipo de núcleo atómico. Sin embargo, la espectroscopia de RMN sería prácticamente inútil como herramienta de análisis si, por ejemplo, sólo se registrara una señal única para todos los hidrógenos de una molécula orgánica.

El interés de la técnica de RMN radica en el hecho de que el campo magnético H experimentado realmente por un núcleo no es simplemente el campo aplicado H_0. Cuando se coloca una molécula en un campo magnético, los electrones de cada átomo producen pequeños campos magnéticos inducidos h_0 que se oponen al campo aplicado H_0 y son proporcionales al mismo. Un núcleo concreto experimentará, por tanto, un campo efectivo H que será el resultado neto del gran campo del imán y de los muchos pequeños campos inducidos por los átomos adyacentes de la molécula. En terminología de RMN se dice que los campos inducidos *apantallan* al núcleo considerado con respecto al campo de imán.

$$H = H_0 - (h_0 + h_0' + h_0'' + \cdots)$$

El resultado del fenómeno de apantallamiento es que el campo magnético H_0 suministrado por el espectrómetro debe de ser aumentado si queremos que el núcleo quede expuesto a la suficiente energía necesaria para llegar a la resonancia. En un espectrómetro de RMN que opere a radiofrecuencia fija, se varía el campo magnético que la muestra experimenta, de forma que *cuando la energía que llega a cada núcleo iguala la necesaria para el cambio de spin, se absorbe energía* y la emisión subsiguiente es detectada por el receptor de radiofrecuencia. Así pues, el espectro de RMN no es más que un registro de la resonancia en función del campo magnético cambiante. Por convención se registra de izquierda a derecha, en la dirección del incremento en el campo magnético aplicado.

$$\xrightarrow{H_o}$$
Campos bajos Campos altos

El *desplazamiento químico* es la posición del espectro de RMN en la que ocurre la resonancia de cada núcleo situado en un entorno molecular específico. Siempre se anota en relación a algún pico de resonancia que sirva como referencia. En los espectros de RMN protónica de compuestos orgánicos, la referencia utilizada es la señal única producida por los grupos metilo del tetrametilsilano TMS [$(CH_3)_4Si$], que recibe el valor cero.

Para registrar los desplazamientos químicos se utilizan unidades de frecuencia [hertzios (Hz)], siempre que el espectrómetro opere a frecuencia fija y campo variable, o a campo fijo y frecuencia variable. Los instrumentos de rutina operan en general a 60, 90 ó 100 megahertzios (MHz). Los más sofisticados, con imanes superconductores, pueden operar a frecuencias de hasta 600 MHz.

Como la energía requerida para la resonancia de un núcleo en particular depende de la frecuencia del instrumento y de la fuerza del campo empleado, los desplazamientos químicos, dados en hertzios, pueden variar con el espectrómetro utilizado. Para simplificar la comparación de espectros de instrumentos distintos, se utiliza una escala *independiente de la frecuencia* para los valores de los desplazamientos químicos, denominada *escala delta* (δ). Los desplazamientos químicos se expresan en la escala δ en partes por millón (ppm).

$$\delta_A = \frac{\Delta\nu}{\nu} \times 10^6 \text{ ppm}$$

siendo δ_A = desplazamiento químico del núcleo A, en ppm
$\Delta\nu$ = diferencia de frecuencia de resonancia, en Hz, entre la referencia (TMS) y la señal que se mide
ν = frecuencia del espectrómetro, en Hz

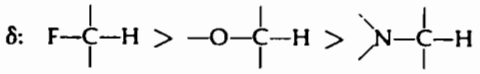
PROBLEMA 5-2 **El desplazamiento químico de los protones de los metilos de la acetona (2-propanona) está situado a 2,1 ppm. ¿Cuál será la separación, en unidades de frecuencia (Hz), entre esta señal y la de la referencia TMS cuando el espectro se registre en un aparato de 60 MHz? ¿Y en uno de 100 MHz?**

Los valores del desplazamiento químico de la mayoría de protones están situados a la izquierda (campos más bajos) del TMS, en un margen de 0 a 10 ppm. Se han desarrollado algunas generalizaciones para clasificar y predecir los valores para los protones situados en diversos entornos moleculares.

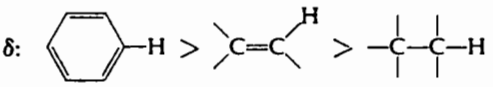
1 Para entornos equivalentes, cuantos más átomos de hidrógeno existan sobre un carbono, mayor será el apantallamiento magnético. Para alcanzar la resonancia será necesario un campo magnético mayor, de forma que el valor del desplazamiento químico estará situado más hacia la derecha (campos más altos) y el valor δ será menor.

$$\delta: \quad -\overset{|}{\underset{|}{C}}-H > -\overset{|}{C}H_2 > -CH_3$$

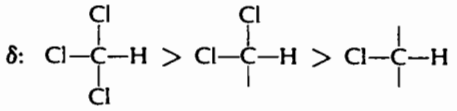
2 La atracción de electrones por átomos o grupos adyacentes electronegativos tiene un efecto despantallante sobre el protón. El desplazamiento químico quedará situado a campos más bajos, y el valor δ será mayor.



3 La insaturación tiene un efecto desapantallante sobre el desplazamiento químico, y los valores δ aumentan.

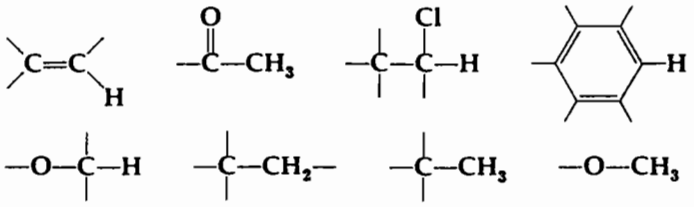


4 Los efectos de apantallamiento y desapantallamiento son parcialmente aditivos.



Los desplazamientos químicos de protones en entornos moleculares diversos se encuentran resumidos en la tabla 5-1.

PROBLEMA 5-3 **Ordene los protones de las siguientes estructuras parciales según desplazamientos químicos decrecientes.**



C. Desplazamiento químico y estructura molecular

Consideremos los espectros de RMN de algunos compuestos orgánicos representativos para demostrar que los desplazamientos químicos pueden relacionarse con la estructura molecular. El etano (fig. 5-5) constituye un ejemplo de desplazamiento químico de un metilo relativamente no perturbado. Los seis protones de la molécula son química y magnéticamente equivalentes. Se observa una señal única situada a 0,85 ppm.

Los dos grupos metilo equivalentes de la acetona (2-propanona) se encuentran unidos a un grupo carbonilo electrón atrayente. Se hallan, por tanto, *despantallados* con respecto a los grupos metilo del etano, y poseen un valor de desplazamiento químico de 2,1 ppm (fig. 5-6).

El metanol contiene dos tipos distintos de protones: los tres equivalentes del

TABLA 5-1

Desplazamientos químicos en RMN característicos de protones.

Metilo		Metileno		Metino		Otros	
Grupo	δ, ppm	Grupo	δ, ppm	Grupo	δ, ppm	Grupo	δ, ppm
$CH_3-\overset{|}{C}-$	0,9	$-CH_2-\overset{|}{C}-$	1,4	$-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}-$	1,5	$H-N\diagdown$	1-3
$CH_3-\overset{|}{C}=C\diagdown$	1,6	$-CH_2-\overset{|}{C}=C\diagdown$	2,3	$-\overset{|}{C}H-\overset{|}{C}=C\diagdown$	2,6	H—OR	1-5
$CH_3-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	2,1	$-CH_2-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	2,4	$-\overset{|}{C}H-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	2,5	H—C≡C—	2,5
CH_3-NR_2	2,2	$-CH_2-NR_2$	2,5	$-\overset{|}{C}H-NR_2$	2,9	$H-\overset{|}{C}=C\diagdown$	5,5
CH_3-Ar	2,3	$-CH_2-Ar$	2,7	$-\overset{|}{C}H-Ar$	3,0	H—Ar	7,3
CH_3-Br	2,7	$-CH_2-Br$	3,3	$-\overset{|}{C}H-Br$	4,1	$H-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	10
CH_3-Cl	3,1	$-CH_2-Cl$	3,4	$-\overset{|}{C}H-Cl$	4,1		
CH_3-O-	3,3	$-CH_2-O-$	3,4	$-\overset{|}{C}H-O-$	3,7	$H-O\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-$	9-12
$CH_3-\overset{+}{N}\diagdown$	3,3						

FIGURA 5-5

Espectro de RMN del etano.

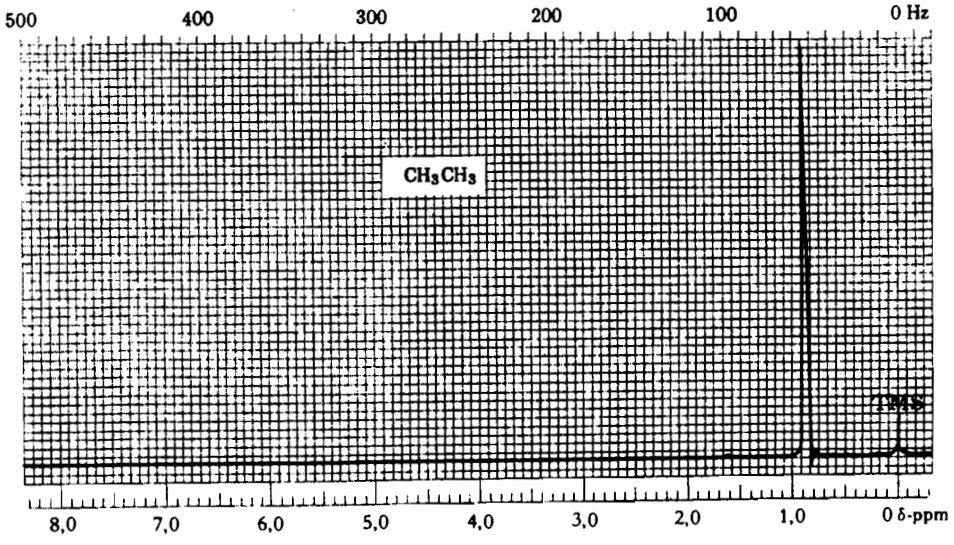
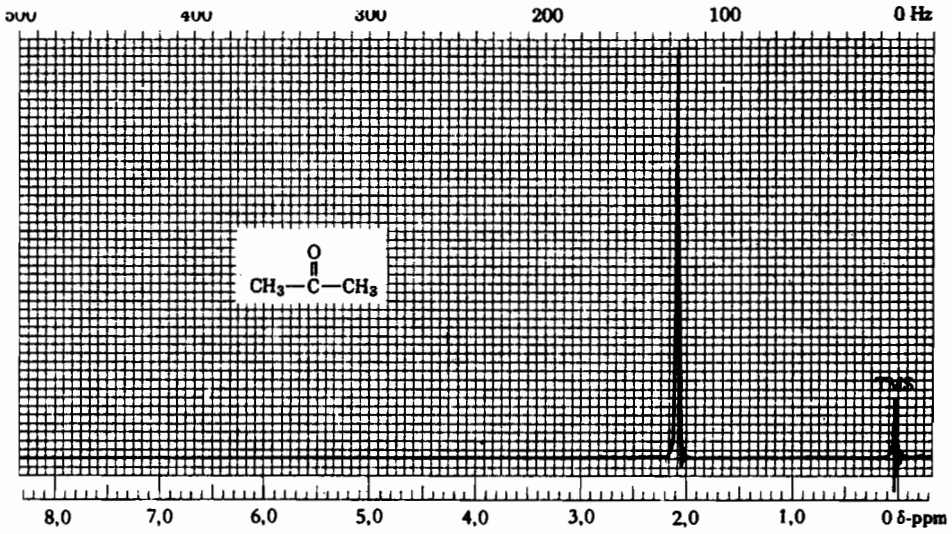


FIGURA 5-6

Espectro de RMN de la acetona.

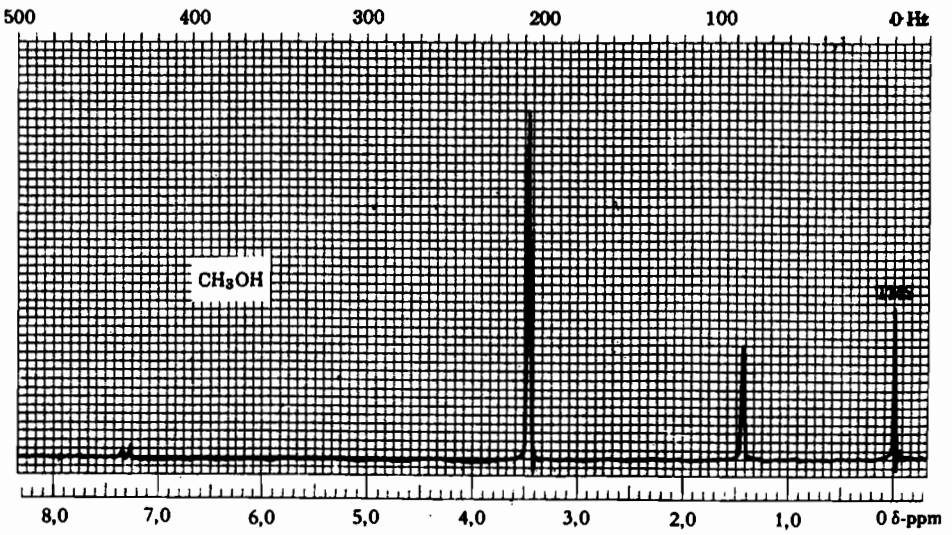


grupo metilo, y el protón del hidroxilo. Ambos están desapantallados, por la presencia del átomo de oxígeno electronegativo (fig. 5-7). Como el grupo metilo está unido directamente al átomo de oxígeno, el desplazamiento químico de sus protones está más desapantallado (δ = 3,5 ppm) que el de los protones de los metilos de la acetona (δ = 2,1 ppm).

Del espectro de RMN del metanol podemos obtener otra importante información. El área de las señales correspondientes a los protones del metilo es mayor que la correspondiente a la señal del hidrógeno del hidroxilo. De hecho, si se miden las áreas bajo los picos se observa que la relación entre ellas es de 3 : 1, es decir, *exactamente la relación del número de átomos de hidrógeno* de cada uno de los

FIGURA 5-7

Espectro de RMN del metanol.



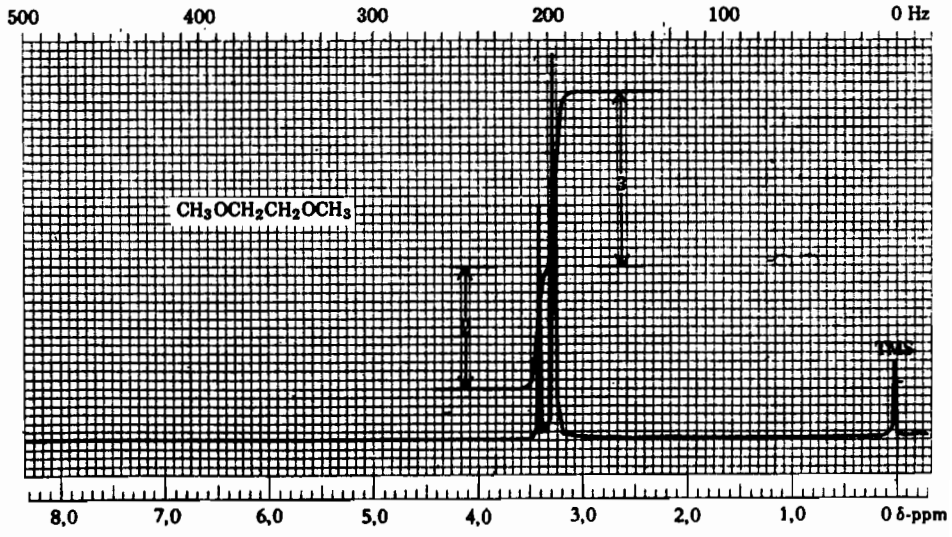
grupos. Un integrador electrónico que permita medir las áreas *relativas* del espectro de RMN es de la mayor utilidad en análisis estructural.

Veamos ahora el espectro de RMN del 1,2-dimetoxietano (fig. 5-8). Se observan señales de resonancia a 3,2 y 3,4 ppm. Los desplazamientos químicos son indicativos del desapantallamiento de los protones causado por el oxígeno adyacente. Aunque podemos predecir que la resonancia del metileno debe estar situada por debajo de la del metilo (3,4 ppm), la decisión final es difícil por la proximidad de ambas señales. La integración de las áreas de los picos nos da la respuesta.

El integrador forma parte de cualquier espectrómetro de RMN. Las áreas relativas se indican en general mediante las distancias verticales entre los trazos de un segundo registro realizado sobre las señales del espectro. Los espectrómetros conectados a un ordenador suelen imprimir directamente la integración numérica de las áreas correspondientes a cada señal de resonancia.

En el espectro del 1,2-dimetoxietano se pone de relieve una importante limitación a la utilización de las áreas de los picos en el análisis. Los datos indican tan sólo *número relativo de protones*. La línea de la integral muestra una relación 3 : 2. Como sabemos que en el 1,2-dimetoxietano existen 10 protones, podemos deducir que la relación de áreas en realidad corresponde a una relación de átomos de 6 : 4. En otros casos, con compuestos desconocidos, puede ser necesario utilizar otros métodos conjuntamente, como la espectrometría de masas (sec. 5-1*B*), para disponer de una fórmula molecular correcta.

FIGURA 5-8



Espectro de RMN de 1,2-dimetoxietano, en donde se muestran las integrales de las áreas de las señales.

PROBLEMA 5-4 **Proponga la estructura correspondiente a un compuesto con cada una de las siguientes características en su espectro de RMN. Prediga en cada caso los desplazamientos químicos esperados.**

a Un compuesto C_2H_6O con una sola señal en RMN.
b Un compuesto C_3H_3Cl con dos señales en RMN.
c Un compuesto C_3H_9N con una sola señal en RMN.
d Un compuesto C_5H_{12} con una sola señal en RMN.
e Un compuesto C_5H_{10} con una sola señal en RMN.
f Un alcohol $C_4H_{10}O$ con dos señales en RMN.
g Un éster $C_3H_6O_2$ con dos señales en RMN.
h Un compuesto C_4H_6 con una sola señal en RMN.

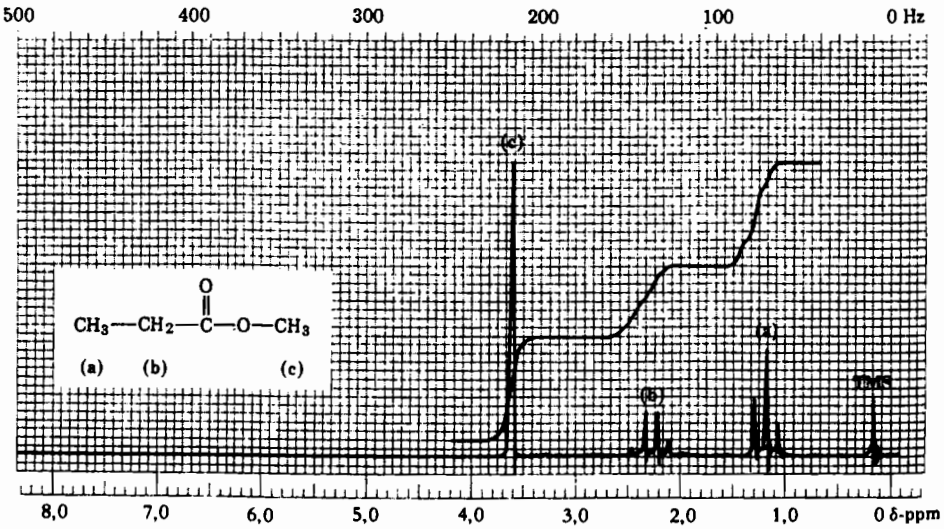
D. Acoplamiento spin-spin

Los espectros de RMN que hemos considerado hasta ahora contenían una serie de señales de resonancia únicas, localizadas en posiciones características de cada desplazamiento químico. Muchos espectros, sin embargo, consisten en una combinación de señales únicas con grupos de señales complejas. Aunque parezca que la presencia de dichos *multipletes* complica el espectro de RMN, en realidad proporciona una importante información sobre la estructura del compuesto problema. Podemos ver esto con el espectro del propanoato de metilo (fig. 5-9).

El espectro muestra tres grupos de señales: un *triplete* centrado a 1,1 ppm, un *cuadruplete* centrado a 2,3 ppm y un *singulete* a 3,7 ppm. Las correlaciones de desplazamientos químicos nos permiten asignar el *triplete* a 1,1 ppm al grupo

FIGURA 5-9

Espectro de RMN del propanoato de metilo.



metilo (*a*) unido al metileno. El metileno (*b*) desapantallado por el grupo carbonilo del éster puede atribuirse al *cuadruplete* a 2,3 ppm, y el grupo metilo (*c*) unido al oxígeno puede ser relacionado con el *singulete* desapantallado situado a 3,7 ppm. Las áreas de integración relativas (3 : 2 : 3) son consistentes con estas asignaciones.

¿Por qué algunos de los picos de resonancia aparecen como multipletes, y en qué medida esto ayuda al análisis espectral? Los multipletes aparecen como consecuencia de las pequeñas interacciones magnéticas que tienen lugar entre los núcleos de átomos vecinos. Se dice que los núcleos se hallan *acoplados*, y en el espectro de RMN resultante aparece un desdoblamiento conocido como *acoplamiento spin-spin*.

Utilizando el protón como ejemplo, recordemos que el núcleo existe bajo dos estados de spin opuestos, de aproximadamente la misma energía (sec. 5-2*A*). Los pequeños campos magnéticos generados por los spines nucleares podrán sumarse o restarse del campo experimentado por los protones del átomo adyacente. En consecuencia, será necesario aplicar mediante el espectrómetro algo más y algo menos de campo magnético para conseguir la resonancia de dichos protones. El resultado es que la señal de resonancia aparecerá como una serie de señales *espaciadas de dos en dos*. Los efectos que dan lugar al desdoblamiento son mucho menores que los que dan lugar a las diferencias de desplazamientos químicos al sufrir el núcleo un cambio en su entorno molecular.

Varias reglas caracterizan el desdoblamiento de los picos de resonancia:

1 El simple «acoplamiento de primer orden» tiene lugar *entre protones de átomos adyacentes*.

2 El desdoblamiento tiene lugar tan sólo entre núcleos con *desplazamiento químico distinto*, es decir, entre *núcleos magnéticamente no equivalentes*.

3 El número de picos N en los que se desdobla la señal de un protón es una unidad más que el número de protones vecinos equivalentes n; es decir, $N = n + 1$.
$N = 2$, el doblete (*d*) procede de un protón adyacente.
$N = 3$, el triplete (*t*) procede de dos protones adyacentes.
$N = 4$, el cuadruplete (*q*) procede de tres protones adyacentes.

4 Las relaciones de áreas de un multiplete son:
doblete, 1:1
triplete, 1:2:1
cuadruplete, 1:3:3:1

5 El desplazamiento químico de un multiplete se encuentra en el centro del grupo de líneas considerado.

Las combinaciones de estados de spin nucleares que dan lugar a multipletes se describen en la figura 5-10.

La *constante de acoplamiento J* es la distancia, expresada en hertzios, entre dos señales adyacentes de un multiplete. En un multiplete en particular, las distancias entre las señales son idénticas. Las constantes de acoplamiento son independientes de la fuerza del campo magnético, mientras que el desplazamiento químico, dado en hertzios es proporcional a la fuerza del campo. A menudo es posible analizar muestras muy complejas comparando espectros obtenidos con espectrómetros de distinto campo magnético. En la tabla 5-2 se recogen algunas constantes de acomplamiento características.

PROBLEMA 5-5

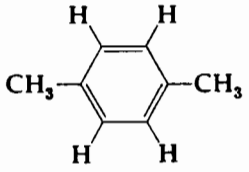
Prediga el espectro de RMN, incluyendo los posibles multipletes en los casos adecuados, de cada uno de los siguientes compuestos:

a CH_3CHBr_2

b $(CH_3)_3CCH_2OCH_3$

c CH_3CH_2I

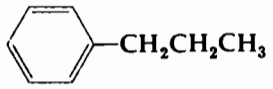
d



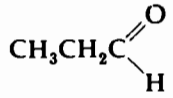
e $ClCH_2CH_2CH_2Cl$

f $CH_3\overset{\overset{Br}{|}}{C}HCH_3$

g



h



Podemos volver ahora al análisis del espectro del propanoato de metilo (figura 5-9). El metilo unido al átomo de oxígeno del éster no tiene protones vecinos. Debe dar un singulete. El otro metilo se encuentra adyacente a los dos protones metilénicos, por lo que se presentará como un triplete ($N = 2 + 1 = 3$). El grupo metileno presentará una resonancia escindida en un cuadruplete por los tres protones del metilo ($N = 3 + 1 = 4$). Los datos obtenidos a partir de los desplazamientos químicos, las áreas de los picos y los desdoblamientos de las señales conducen al análisis final del espectro.

El acoplamiento spin-spin no se observa en general en el caso de un protón unido a un átomo de oxígeno o de nitrógeno, como, por ejemplo, un protón de un grupo hidroxilo o amino. Dichos protones son relativamente ácidos

TABLA 5-2

Constantes de acoplamiento protón-protón características.

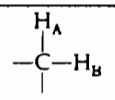
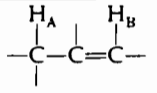
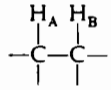
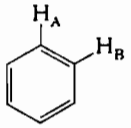
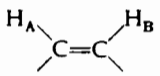
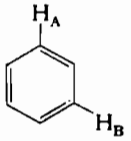
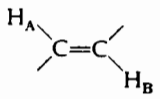
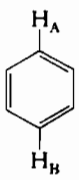
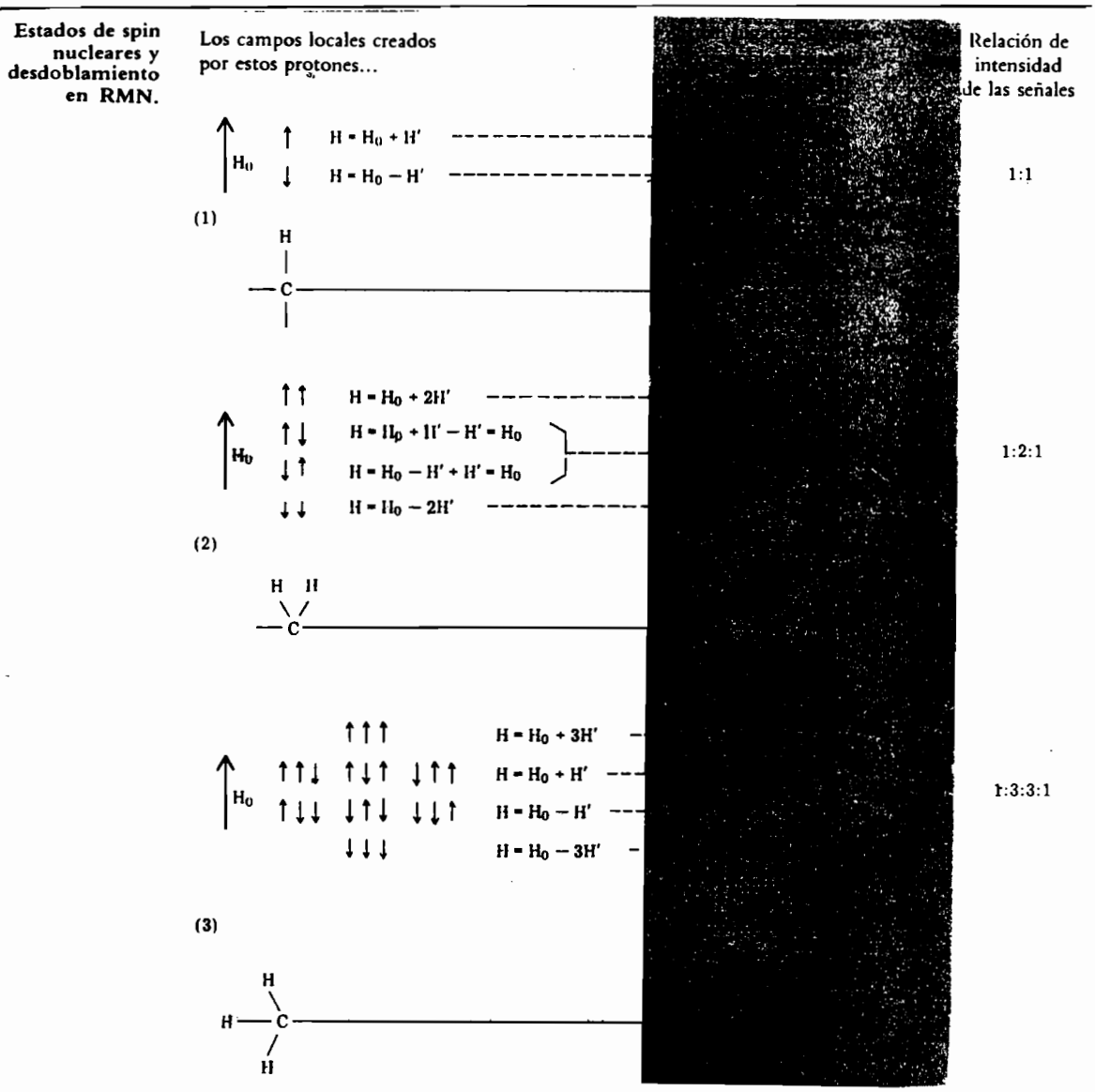
Estructura	J_{AB}, Hz	Estructura	J_{AB}, Hz
	10-15		0-3
	5-8		6-10
	7-10		0-3
	12-18		0-1

FIGURA 5-10



(sec. 6-1C) y se intercambian rápidamente entre las moléculas. Los protones adyacentes de una molécula concreta experimentan una media de los estados de spin nucleares debido al *rápido intercambio* de los *protones* del grupo hidroxilo o amino, y no tiene lugar ningún desdoblamiento. Por ejemplo, el etanol tiene un espectro de RMN característico con el triplete y cuadruplete típicos del grupo etilo, pero no muestra interacción entre los protones del metileno y el protón del hidroxilo vecino (fig. 5-11).

PROBLEMA 5-6 | **En la figura 5-12 se reproduce el espectro de RMN del etanol obtenido bajo condiciones estrictamente anhidras. Explique los acoplamientos observados.**

FIGURA 5-11

Espectro de RMN normal del etanol.

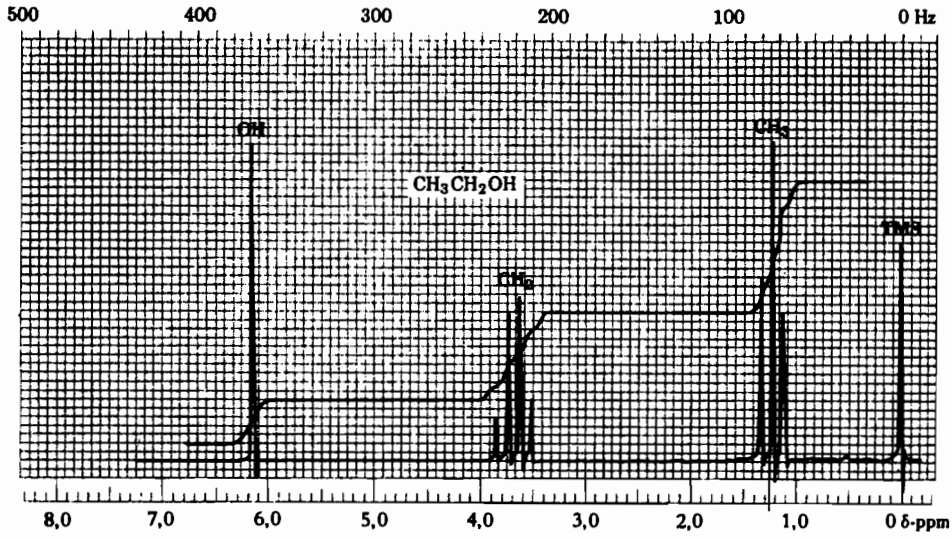
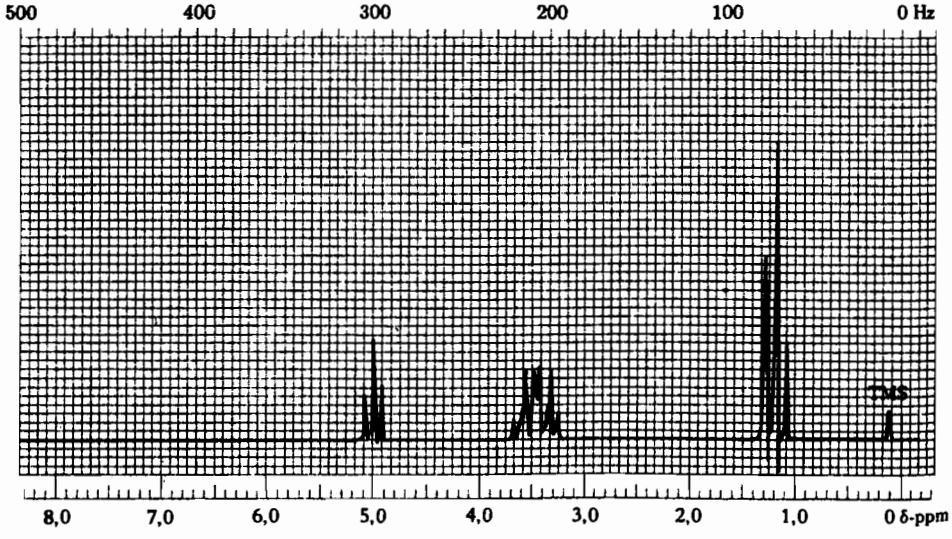


FIGURA 5-12

Espectro de RMN de alta resolución del etanol anhidro a 60 MHz.



PROBLEMA 5-7

Identifique cada uno de los siguientes compuestos por su espectro de RMN de 60 MHz.

a Un líquido utilizado con frecuencia como disolvente en productos quitamanchas, $C_2H_3Cl_3$ (fig. 5-13).

b Un gas a temperatura ambiente, C_2H_4O (fig. 5-14).

c El principal componente orgánico del vinagre, $C_2H_4O_2$ (fig. 5-15).

d Un líquido aromático, C_7H_8 (fig. 5-16).

FIGURA 5-13

Espectro de RMN del problema 5-7*a*.

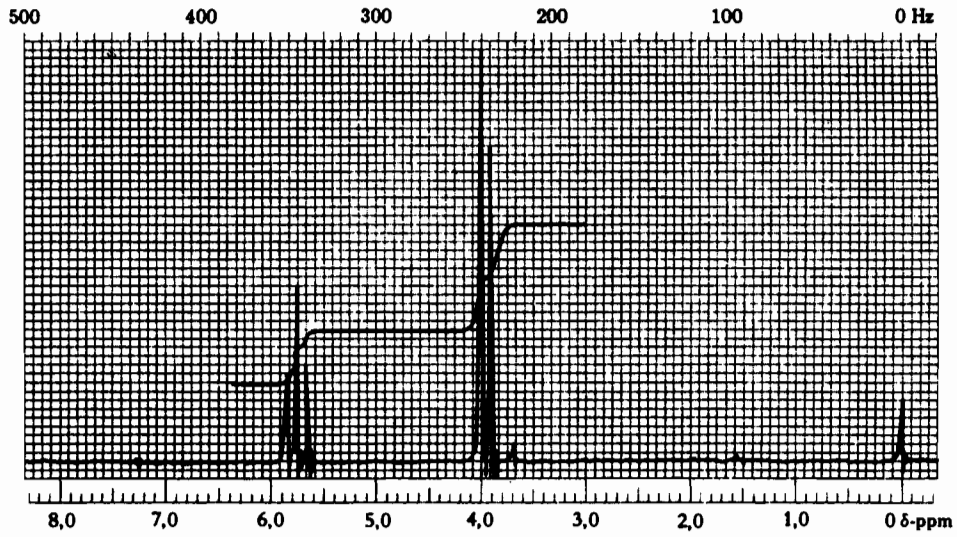


FIGURA 5-14

Espectro de RMN del problema 5-7*b*.

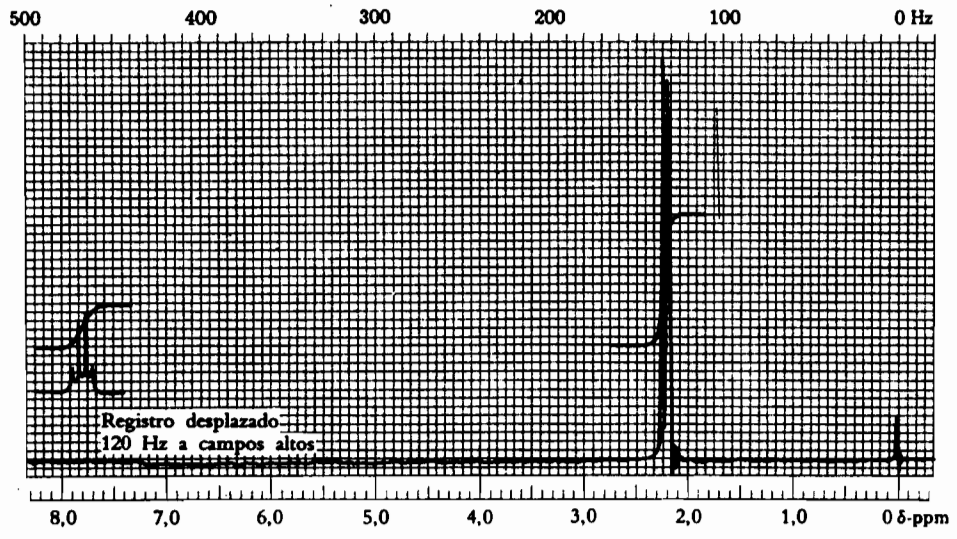


FIGURA 5-15

Espectro de RMN del problema 5-7*c*.

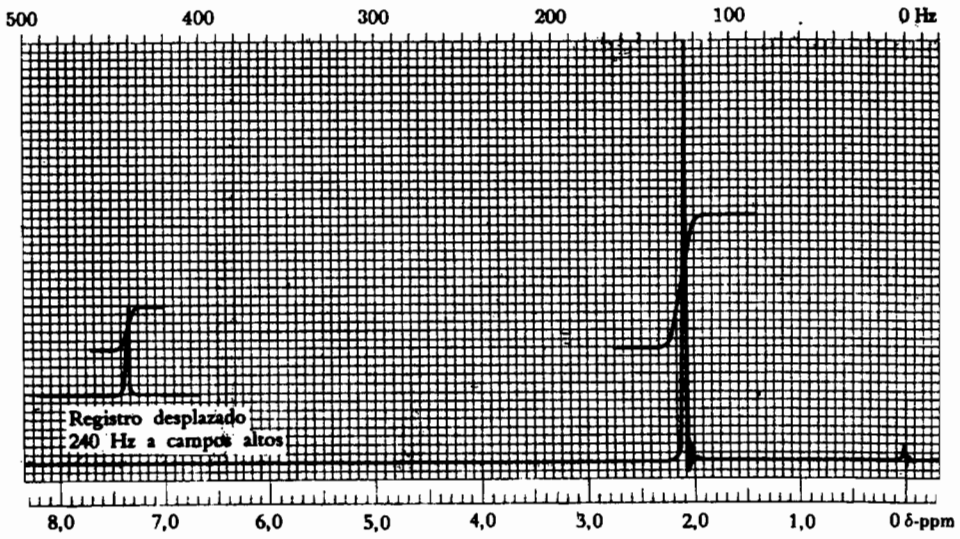
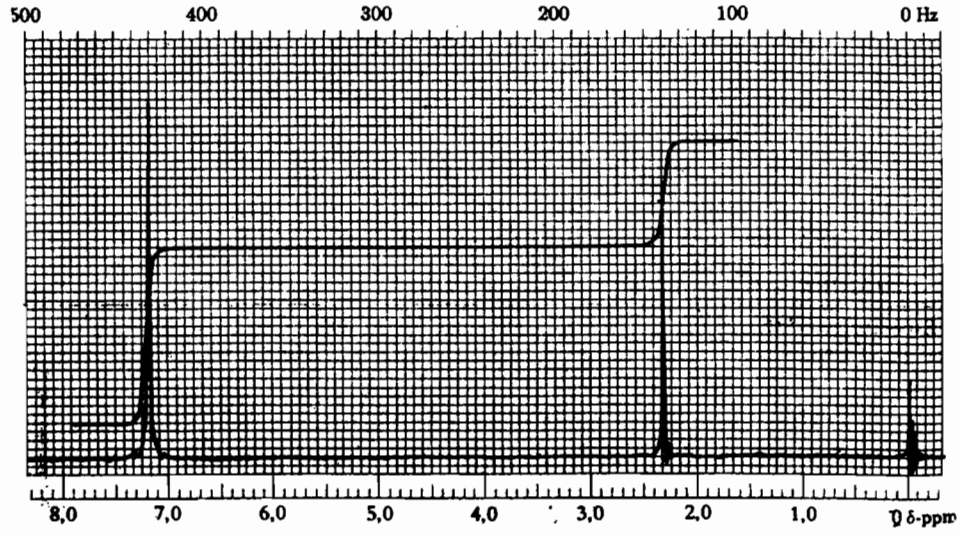


FIGURA 5-16

Espectro de RMN del problema 5-7*d*.



E. Acoplamientos más complejos

Con frecuencia los compuestos orgánicos muestran espectros de RMN en los que los acoplamientos que aparecen son más complejos que los multipletes descritos en la sección precedente. Los efectos del *acoplamiento a larga distancia* y de los *acoplamientos no de primer orden* resultan de particular importancia.

El acoplamiento entre los núcleos que da lugar a los desdoblamientos comentados es el resultado de la interacción a través de enlaces químicos. Hemos visto que normalmente se observa acoplamiento cuando interaccionan protones localizados sobre átomos adyacentes, y en estos casos el acoplamiento tiene lugar a través de tres enlaces. Con frecuencia se observan acoplamientos a larga distancia, entre dos núcleos no adyacentes, en compuestos con enlaces múltiples. Por ejemplo, en el espectro del 2-butenal aparece un resultado más complejo para el metilo terminal (δ = 2,0 ppm) que el que sería de esperar del acoplamiento con un protón adyacente (fig. 5-17). El doblete esperado (J = 6,5 Hz) aparece nuevamente desdoblado (J = 1,0 Hz) por acoplamiento con el protón del átomo de carbono número dos. El acoplamiento a larga distancia a través de enlaces múltiples conduce a desdoblamientos con constantes de acoplamiento del orden de 0,5 a 4,0 Hz.

En el espectro del 2-butenal también se observan acoplamientos no de primer orden superpuestos al acoplamiento a larga distancia de los dos protones del alqueno. La regla $n + 1$ para predecir la multiplicidad falla cuando el valor de la constante de acoplamiento se aproxima a la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones que interaccionan. Esto ocurre normalmente en espectros de protón en los que los desplazamientos difieren en menos de 1 ppm.

Las señales desdobladas observadas en el 2-butenal entre 5,8 y 7,4 ppm son realmente complejas, y muestran poco parecido con el desdoblamiento de primer orden. En la figura 5-18 podemos apreciar un caso más sencillo utilizando trazos que muestran el cambio esperado a medida que se incrementa la diferencia entre los desplazamientos químicos de dos protones en interacción. Fijémonos que en el esquema, *c no es* un cuadruplete, ya que la separación entre los picos no es la misma. Los diagramas *d* y *e* representan el aspecto más frecuente de un par de dobletes, aunque la intensidad de las señales está algo distorsionada en *d*.

Los acoplamientos entre los protones de un anillo de benceno sustituido no son de primer orden, y dan lugar a una amplia variedad de modelos de acopla-

FIGURA 5-17

Espectro de RMN del 2-butanal. Acoplamientos: J_{ac} = 7 Hz; J_{bc} = 15 Hz; J_{cd} = 1,0 Hz; J_{bd} = 6,5 Hz.

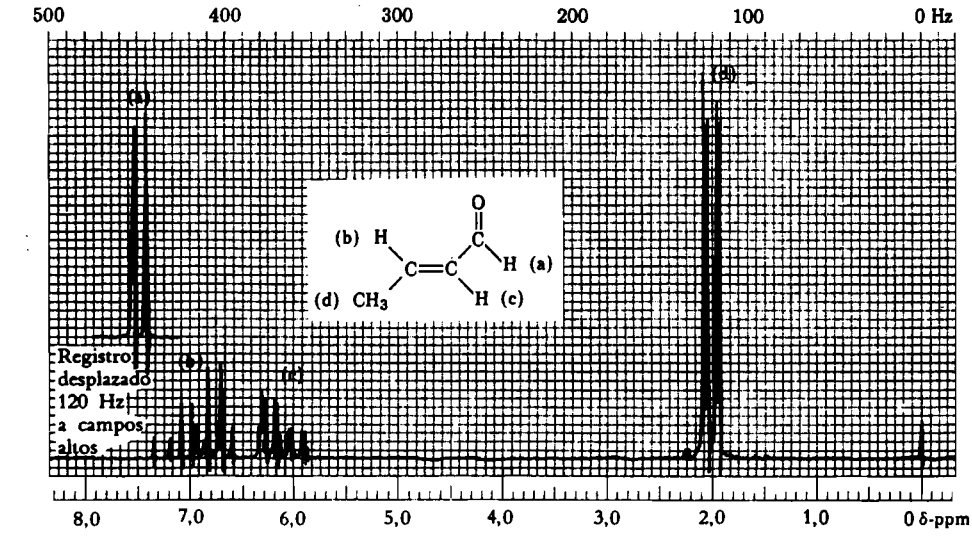
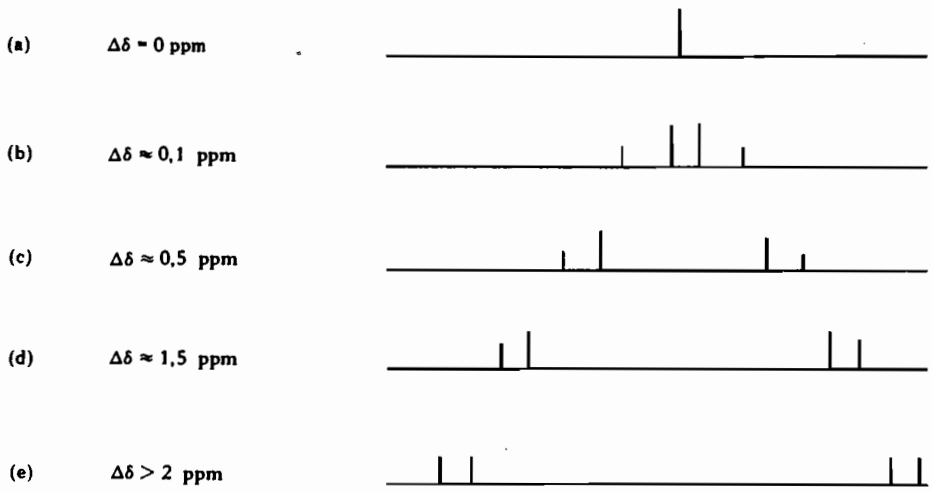
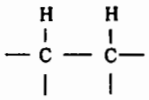


FIGURA 5-18

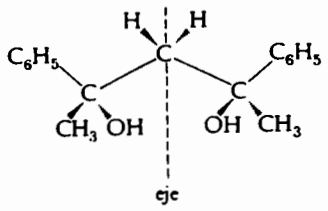


Esquema de los desdoblamientos que se producen al ir aumentando la diferencia entre los desplazamientos químicos de los protones que se acoplan.



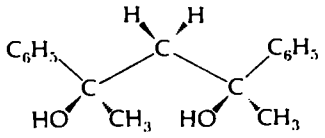
miento en la región entre 7 y 8 ppm. El benceno no sustituido (C_6H_6) da lugar a un auténtico singulete aromático, pero muchos compuestos aromáticos presentan una señal que se parece a un singulete algo ensanchado. La racionalización de los acoplamientos de orden superior puede derivarse de las ecuaciones matemáticas que regulan los acoplamientos en RMN. Para nuestra utilización del método es suficiente el reconocer que estos modelos complejos son parte de los espectros de algunos compuestos.

A veces las diferencias en las formas de acoplamiento de los espectros de RMN de diastereómeros son de utilidad para identificar sus configuraciones relativas. Dichas diferencias son resultado de las propiedades de simetría (sección 4-4*A*) características de cada estereoisómero. Por ejemplo, los enantiómeros S,S o R,R del 2,4-difenil-2,4-pentanodiol poseen un eje binario de simetría, es decir, una rotación de la molécula 180° alrededor de un eje que pase por el átomo de carbono central lleva a una estructura idéntica. Este elemento de simetría indica que los dos átomos de hidrógeno unidos al carbono número tres son idénticos y no se desdoblan mutuamente. En el espectro de RMN se observa un singulete.



(S,S)-2,4-Difenil-2,4-pentanodiol

Por el contrario, el estereoisómero meso tiene un plano de simetría, pero no eje binario o de orden superior. Los dos átomos de hidrógeno del carbono número tres no son equivalentes, y se desdoblan entre sí dando lugar a un multiplete apretado parecido al dibujo (b) de la fig. 5-18.



***meso*-2,4-Difenil-2,4-pentanodiol**

PROBLEMA 5-8 | **¿Por qué es el benceno uno de los pocos compuestos aromáticos cuyo protón aromático da lugar a un singulete fino en RMN?**

F. Desacoplamiento de spin

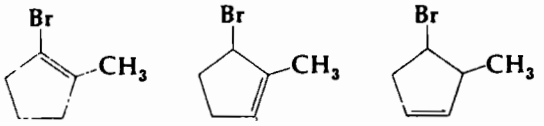
Los acoplamientos entre núcleos vecinos que llevan a formas desdobladas en los espectros de RMN son en general muy útiles en análisis estructural. En algunos casos, sin embargo, el recubrimiento de multipletes puede ser tan complejo que se hace deseable una simplificación del espectro. Esta simplificación puede llevarse a cabo mediante el *desacoplamiento de spin* (también conocido como doble resonancia).

Para hacer un desacoplamiento de spin hay que irradiar el núcleo, en su frecuencia de resonancia, mediante un segundo oscilador de radiofrecuencia. La energía adicional que recibe un núcleo en particular conduce a una rápida interconversión entre los estados de spin nucleares. Un núcleo adyacente experimentará tan sólo un promedio de los estados de spin nucleares del núcleo que está siendo irradiado, y el desdoblamiento desaparece.

El experimento de desacoplamiento se lleva a cabo en general irradiando una resonancia concreta, mientras se registra el resto del espectro. Numerosas modificaciones y extensiones del método pueden revelar complicados detalles sobre los fenómenos del spin nuclear. Recordemos que el intercambio rápido de los protones ácidos en una muestra de RMN también promedia los efectos de los estados de spin y da lugar a la desaparición de los multipletes esperados (sec. 5-2*D*).

En la figura 5-19*a* se reproduce el espectro de RMN del 4-bromo-1-buteno. Las formas de los desdoblamientos de las señales de resonancia a 5,1 y 5,8 ppm son complejas por los acoplamientos a larga distancia a través del doble enlace. Cuando se irradia, para desacoplar, el centro del tercer grupo metileno (2,55 ppm), el triplete correspondiente al metileno vecino se transforma en un singulete. Los complejos multipletes a 5,1 y 5,8 ppm también se simplifican notablemente al eliminar las interacciones con el grupo adyacente y las de larga distancia. (fig. 5-19*b*).

PROBLEMA 5-9 | **Discuta cómo podrían ser utilizados los espectros de ^{1}H RMN para distinguir entre los siguientes isómeros.**



PROBLEMA 5-10

El deuterio, isótopo del hidrógeno (D ≡ ^{2}H), tiene un débil acoplamiento con los átomos de hidrógeno adyacentes. En la práctica, los espectros de RMN rutinarios de compuestos deuterados no muestran acoplamiento entre los hidrógenos y los deuterios. En consecuencia, la sustitución de átomos de hidrógeno por átomos de deuterio se utiliza a menudo para simplificar un espectro muy complejo. Prediga el aspecto de los espectros de ^{1}H RMN de los siguientes compuestos:

a $CH_3CH_2CH_3$

b CH_3CHDCH_3

c $CH_3CD_2CH_3$

d CH_2DCHCl_2

e $CH_3CD_2CO_2CH_3$ (Ver también fig. 5-9.)

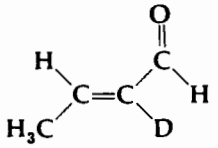
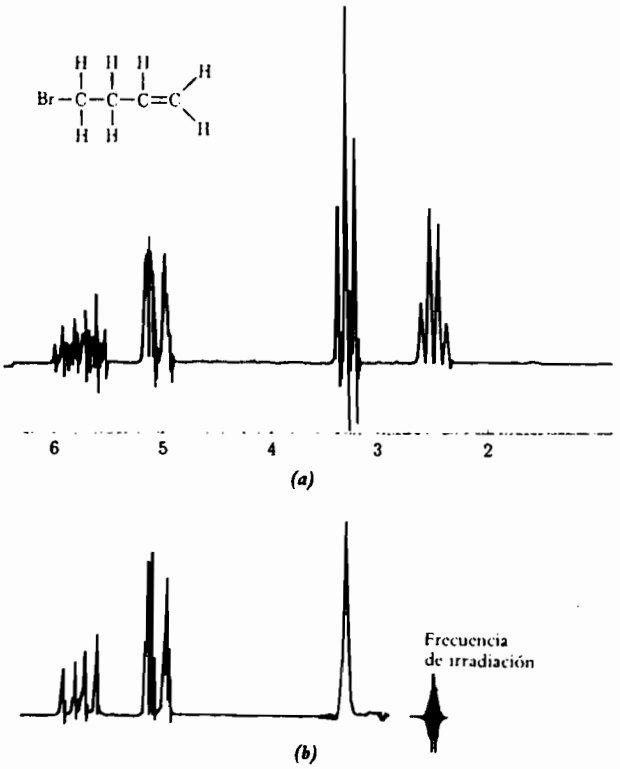
f  (Ver también fig. 5-17.)

FIGURA 5-19

Espectros de RMN normal *(a)* y desacoplado *(b)* del 4-bromo-1-buteno.



PROBLEMA 5-11

Sugiera una estructura para cada uno de los siguientes compuestos, a partir de sus espectros de RMN.

a Un halogenoalcano, $C_3H_6Cl_2$ (fig. 5-20).
b Un éster de bajo punto de ebullición, $C_4H_8O_2$ (fig. 5-21)
c Un hidrocarburo sólido, C_9H_{12} (fig. 5-22)
d Una cetona líquida, C_4H_8O (fig. 5-23)
e Un éster, $C_9H_{10}O_2$ (fig. 5-24)

FIGURA 5-20

pectro de RMN del problema 5-11*a*.

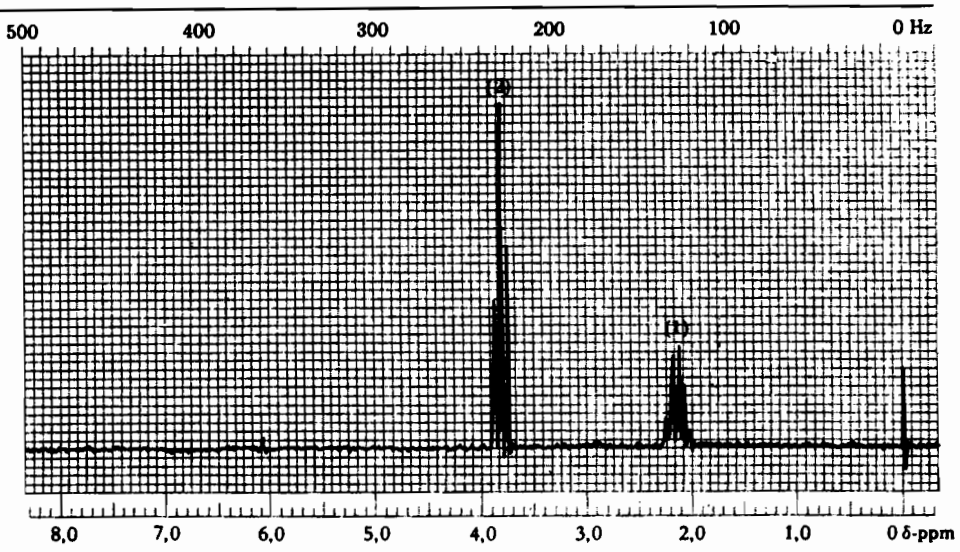


FIGURA 5-21

Espectro de RMN del problema 5-11*b*.

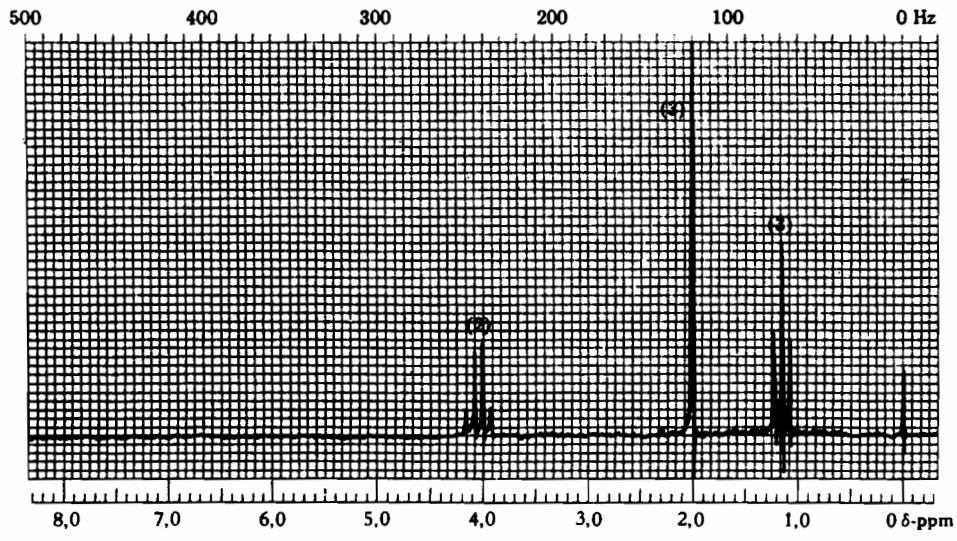


FIGURA 5-22

Espectro de RMN del problema 5-11*c*.

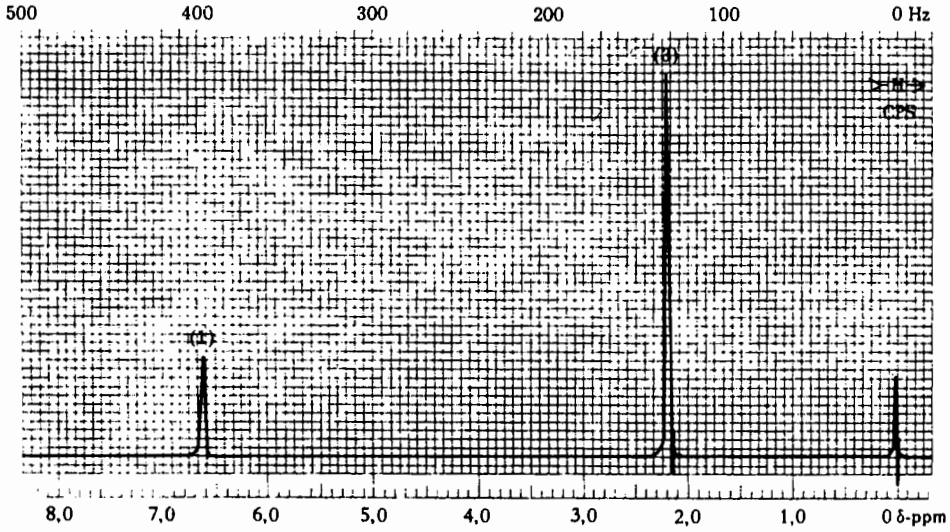


FIGURA 5-23

Espectro de RMN del problema 5-11*d*.

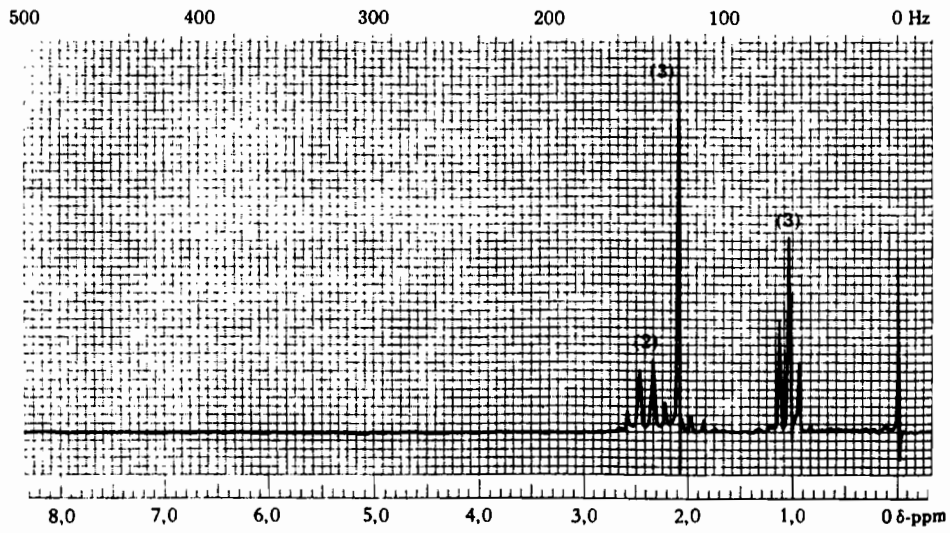
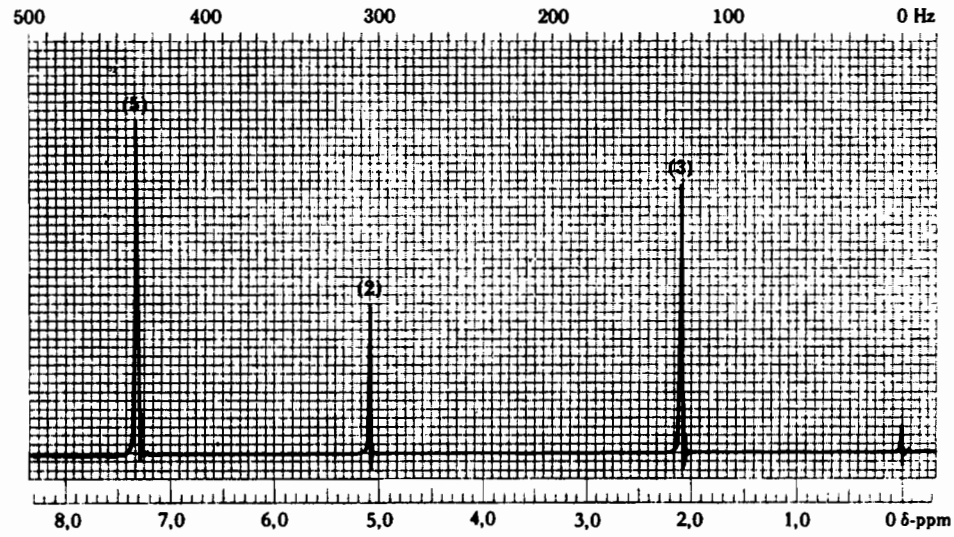


FIGURA 5-24

Espectro de RMN del problema 5-11*e*.



G. RMN de ^{13}C

La resonancia nuclear protónica es con seguridad una herramienta analítica de la mayor importancia en química orgánica. Sin embargo, las posibilidades de la resonancia magnética se incrementaron notablemente en la década de 1970 con la introducción de los instrumentos adecuados para la determinación del espectro de RMN de los átomos de carbono de las moléculas orgánicas. Hoy en día es posible obtener el espectro de RMN de protón de una muestra y a continuación, simplemente moviendo un botón para cambiar de radiofrecuencia, registrar el espectro de RMN de carbono. (A 14.100 gauss, la resonancia del carbono tiene lugar a 15 MHz.) De esta forma se puede conseguir una información realmente muy completa sobre una molécula orgánica.

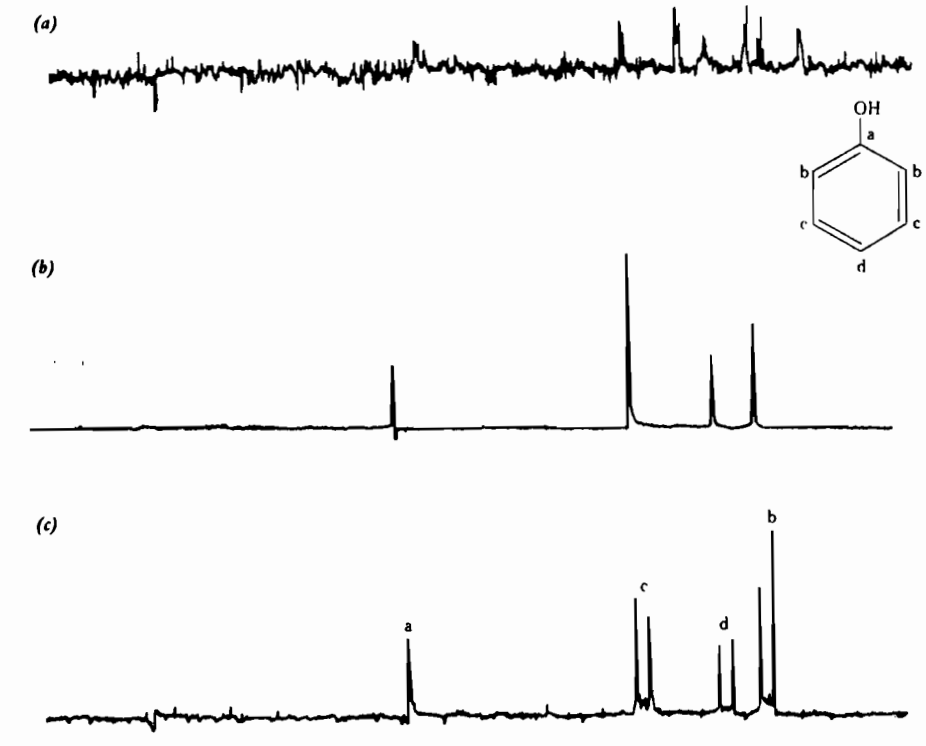
El espectro de RMN de carbono procede de la resonancia del isótopo ^{13}C del carbono, ya que el isótopo ^{12}C no posee momento magnético. El desarrollo de la RMN de ^{13}C se vio dificultado por la desfavorable relación de señal/ruido de fondo que se lograba con la mayoría de compuestos orgánicos (se trata de una medición del tamaño del pico en relación con el ruido de fondo electrónico). ya que la abundancia natural del ^{13}C es sólo de 1,1 por 100 y la sensibilidad 64 veces menor que para el protón. Por tanto, una muestra que se determinará en condiciones similares a las de un experimento de protón daría un espectro de ^{13}C RMN, unas 6.000 veces menos intenso.

La mayoría de trabajos iniciales sobre ^{13}C RMN utilizaban técnicas repetitivas, sumando las débiles señales de muchos espectros sucesivos. Como el ruido de fondo electrónico es aleatorio, acaba promediándose a cero, mientras que los picos reales de resonancia se van sumando hasta dar el espectro. El problema con esta técnica es el tiempo requerido. A menudo se necesitan días o semanas para obtener un espectro razonable.

La solución al problema del tiempo vino con la aplicación de los métodos de *transformada de Fourier* (FT) a las experiencias de RMN. Más que ir variando la frecuencia para ir haciendo entrar en resonancia cada tipo de núcleo, se excitan todos los núcleos simultáneamente mediante un pulso electrónico. Un ordenador conectado con el espectrómetro realiza entonces el análisis de transformada de Fourier de la señal de salida. Un espectro completo se obtiene en aproximadamente un segundo. La acumulación de espectros es, por tanto, muy rápida, de forma que se puede obtener un espectro normal de ^{13}C en unos pocos minutos. La RMN con transformada de Fourier está siendo también utilizada cada vez más en espectros de protones y de otros núcleos.

Los acoplamientos spin-spin entre los núcleos de ^{13}C y los protones de una molécula orgánica son muy amplios (J = 100 a 300 Hz) y en ellos pueden participar núcleos separados por muchos átomos. Los resultados son espectros de ^{13}C muy complejos y difíciles de interpretar (fig. 5-25*a*). Este problema puede evitarse desacoplando los protones (sec. 5-2*F*). Los dos métodos más comunes son el *desacoplamiento de banda ancha y el desacoplamiento «off-resonance»*. En el desacoplamiento de banda ancha todos los protones de la molécula son irradiados simultáneamente, de forma que cada tipo de núcleo de ^{13}C produce una señal única (fig. 5-25*b*). El método de desacoplamiento por «off-resonance» permite desacoplar todos los protones, excepto los que se hallan unidos al núcleo bajo observación, con lo que pueden observarse dobletes, tripletes y cuadrupletes relativamente sencillos (fig. 5-25*c*).

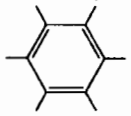
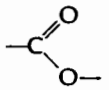
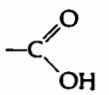
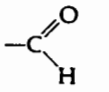
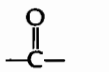
FIGURA 5-25



Espectro de ^{13}C RMN del fenol: *(a)* no desacoplado, *(b)* con desacoplamiento de ^{1}H de banda ancha, *(c)* con desacoplamiento del ^{1}H por «off resonance».

TABLA 5-3

Desplazamientos químicos característicos en ^{13}C RMN, con relación al TMS.

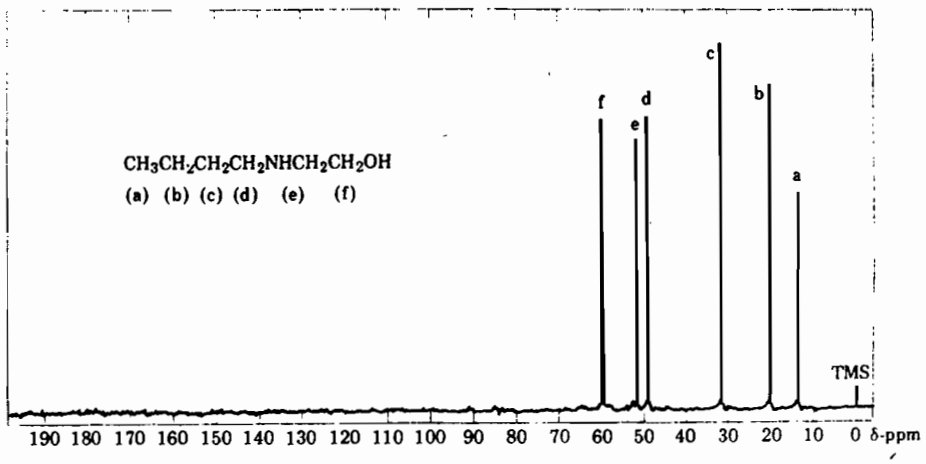
Tipo de grupo	δ, ppm	Tipo de grupo	δ, ppm
$-CH_3$	0-30		110-170
$-CH_2-$	10-50		155-180
$-CH<$	25-60		160-185
$-C\equiv C-$	65-90		190-210
$-C=C-$	80-145		190-220

Los desplazamientos químicos característicos de los núcleos de ^{13}C en los compuestos orgánicos cubren unas 250 ppm. La separación entre los picos (resolución) es mucho mayor que la observada en espectros de RMN de protón, y pueden obtenerse datos sobre moléculas realmente muy complejas. Algunos valores de desplazamientos químicos característicos en ^{13}C RMN se han recogido en la tabla 5-3.

Como ejemplo de RMN de ^{13}C vamos a examinar el espectro del 2-butilaminoetanol obtenido utilizando el desacoplamiento de banda ancha (figura 5-26). Cada núcleo de carbono da lugar a una señal bien resuelta. Las asignaciones se han hecho suponiendo que tienen lugar los mismos tipos de efectos de sustituyente que con los espectros de protón. Así pues, el grupo metilo terminal (*a*) es el más cercano al TMS. Los grupos metileno van quedando más

FIGURA 5-26

Espectro de ^{13}C RMN del 2-butilaminoetanol.



desapantallados a medida que se acercan a los átomos electronegativos de nitrógeno y oxígeno. El grupo metileno (*e*) está más desapantallado que el (*d*) por estar sujeto a la doble influencia del oxígeno y del nitrógeno. Como el oxígeno es más electronegativo que el nitrógeno, el metileno (*f*) es el más despantallado.

El amplio abanico de desplazamientos químicos de ^{13}C en los compuestos orgánicos se pone de manifiesto en el segundo ejemplo, del ácido 4-fenilpentanoico (fig. 5-27). Las señales de resonancia aromáticas y del grupo carboxilo aparecen unas 100 ppm desapantalladas con respecto a la región alifática. Los tres grupos distintos de carbonos aromáticos no sustituidos se encuentran en un apretado grupo situado entre las 125 y 130 ppm. El átomo de carbono aromático sustituido está más desapantallado, pero menos que el carbono del grupo carboxilo, que da lugar al pico más desapantallado del espectro.

Podemos ver que la altura de cada pico sólo guarda una relación aproximada con el número de átomos de carbono que representa. Las áreas de los picos no son de gran utilidad en los espectros de ^{13}C RMN.

Algunas de las aplicaciones más importantes de la RMN de ^{13}C se hallan en las complejas moléculas derivadas de fuentes naturales. El elevado número de átomos de hidrógeno presente por lo general en dichas moléculas produce un recubrimiento de señales que da lugar a unos espectros prácticamente sin utilidad cuando se emplea la espectroscopia de RMN de ^{1}H. En cambio, con la RMN de ^{13}C se consigue una resolución mucho mejor, como puede verse al comparar los espectros de protón y ^{13}C del colesterol (fig. 5-28).

5-3 ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

La luz, o más propiamente la *radiación electromagnética*, puede describirse en función de la frecuencia ν o de la longitud de onda λ. Ambos parámetros se

FIGURA 5-27

Espectro de ^{13}C RMN del ácido 4-fenilpentanoico.

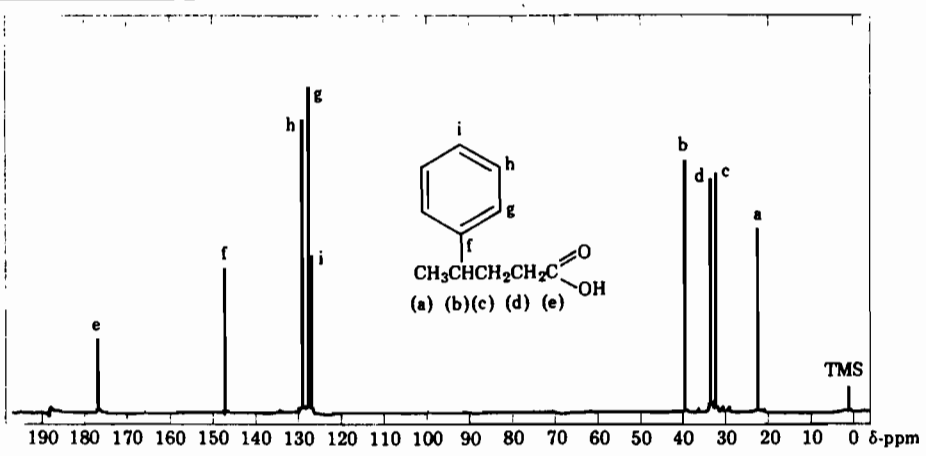
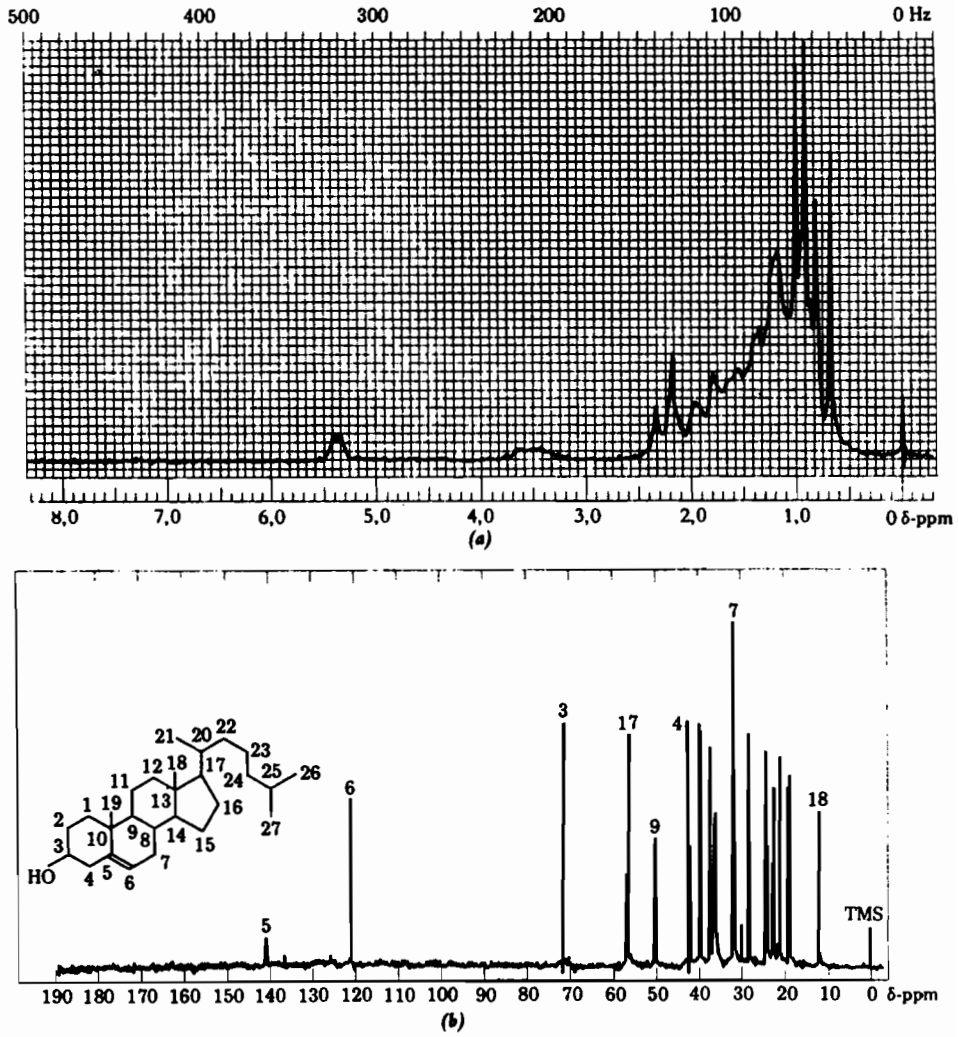


FIGURA 5-28



(a) Espectro de ^{1}H RMN del colesterol, y *(b)* espectro de ^{13}C RMN del colesterol.

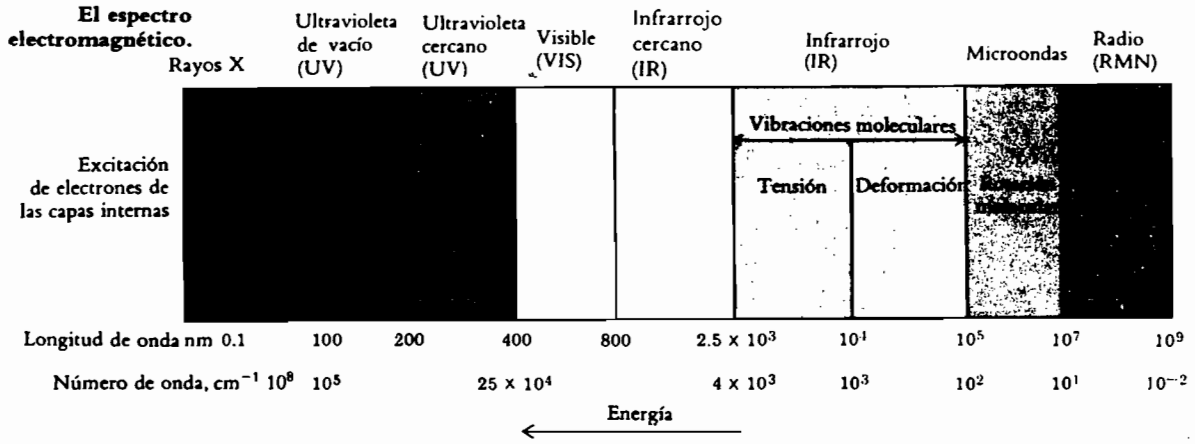
relacionan entre sí a través de la velocidad de la luz, según la ecuación $c = \lambda\nu$. La relación frecuencia-longitud de onda conduce al *espectro electromagnético* (fig. 5-29). El espectro se divide en regiones, según sus aplicaciones en espectroscopia. De la expresión

$$E = h\nu = h\frac{c}{\lambda}$$

podemos ver que *la energía de una radiación aumenta al incrementar la frecuencia y disminuye al aumentar la longitud de onda.*

La luz visible es la pequeña fracción del espectro electromagnético con longitudes de onda entre 400 y 800 nm. Es la región de radiación que puede captar el ojo humano. Cuando observamos distintos colores, los ojos están reaccionando frente a diferentes longitudes de onda de luz que van desde el violeta hasta el rojo. Por debajo de la región de longitud de onda visible se encuentra la radiación ultravio-

FIGURA 5-29



leta (UV), de mayor energía. La radiación infrarroja (IR) está situada a regiones de longitud de onda mayor (menor energía) que la luz visible. Podemos ver que la región de radiofrecuencias utilizada en experimentos de RMN es de mucha menor energía que la radiación visible o infrarroja.

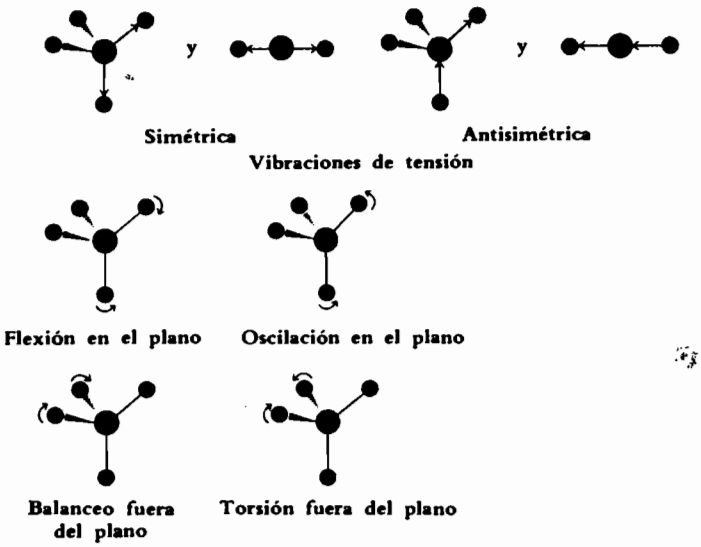
La absorción de energía electromagnética de diferentes longitudes de onda produce diferentes estados excitados en las moléculas. La radiación infrarroja, por ejemplo, corresponde a energías relacionadas con las *vibraciones moleculares*. Una muestra introducida en un espectrofotómetro infrarrojo y expuesta a longitudes de onda de radiación infrarroja continuamente cambiantes absorberá luz cuando la radiación incidente corresponda a la energía de una vibración molecular concreta. Los espectrofotómetros de infrarrojo típicos cubren las regiones de *tensión* y de *deformación* molecular. La absorción de radiación se registra y se obtiene un espectro infrarrojo. Los instrumentos modernos registran la absorción de energía en función de las frecuencias decrecientes (energía decreciente), de izquierda a derecha. Una unidad relacionada con la frecuencia y denominada *número de onda* se utiliza habitualmente y se expresa en centímetros recíprocos (cm^{-1}). La longitud de onda, que aumenta de izquierda a derecha, se registra en general como micras (μ), abreviación de micrómetros (μm), siendo $\mu m = 10^{-6}$ m $= 10^{3}$ nm.

A. Principios de la espectroscopia infrarroja

Los átomos de una molécula vibran de forma diversa, pero siempre según niveles de energía cuantizados y específicos. Si consideramos los átomos de una molécula poliatómica como si fueran unas bolas conectadas entre sí por muelles flexibles, por las leyes del movimiento veríamos que existen $3n - 6$ modos de vibración. En la figura 5-30 se representan los modos de vibración de interés en espectroscopia infrarroja, tanto tensiones como deformaciones.

FIGURA 5-30

Algunas vibraciones de tensión y deformación de moléculas poliatómicas.



Las energías de las vibraciones de tensión de las moléculas orgánicas corresponden a una radiación infrarroja con números de onda comprendidos entre 1200 y 4000 cm^{-1}. Esta parte del espectro infrarrojo es de particular utilidad para detectar la presencia de grupos funcionales en los compuestos orgánicos. De hecho, a menudo se la denomina la *región de los grupos funcionales*, ya que la mayoría de grupos funcionales de interés para los químicos orgánicos presentan *absorciones características* y relativamente invariantes a dichas longitudes de onda.

La presencia de una señal de absorción en la región de los grupos funcionales de un espectro infrarrojo es casi siempre una indicación definida de que algún grupo funcional determinado se halla presente en la muestra. Análogamente, la ausencia de señal en una zona específica determinada de la región de grupos funcionales significa en general que el grupo que absorbe en dicha región no se halla presente. En la figura 5-31 podemos ver los espectros de un aldehído *(a)*, de una cetona *(b)* y de un ácido carboxílico *(c)*. Las fuertes bandas de absorción entre 1700 y 1750 cm^{-1} son características de la frecuencia de tensión del doble enlace carbono-oxígeno ($\geq C = O$).

La región del espectro infrarrojo de frecuencias inferiores a 1600 cm^{-1} muestra en general un número abundante de bandas. Además de algunas vibraciones de tensión características de algunos enlaces sencillos, existen numerosas bandas correspondientes a deformaciones moleculares, así como algunos sobretonos y combinaciones. De hecho existen demasiadas bandas presentes como para pretender una interpretación completa. Sin embargo, el conjunto de señales es de gran utilidad para el análisis final de la muestra, ya que las bandas son características de cada compuesto, por lo que esta parte del espectro es denominada frecuentemente la *región de la huella dactilar*. Los espectros de los ejemplos de la figura 5-31 muestran la complejidad de la región de la huella dactilar.

Los espectros infrarrojos pueden ser obtenidos de muestras sólidas, líquidas y gaseosas. Una característica interesante del método es que el vidrio no es transparente a la radiación infrarroja, por lo que las muestras se introducen en cubetas

generalmente fabricadas con cristales salinos. El material más utilizado es el cloruro sódico (NaCl), del que se tallan grandes cristales con los que se preparan superficies parecidas a las de un vidrio transparente. Evidentemente, es muy importante que las muestras no contengan ni siquiera trazas de agua.

FIGURA 5-31

Frecuencias características en IR del C = O: *(a)* propanol, *(b)* 2-propanona, *(c)* ácido propanoico.

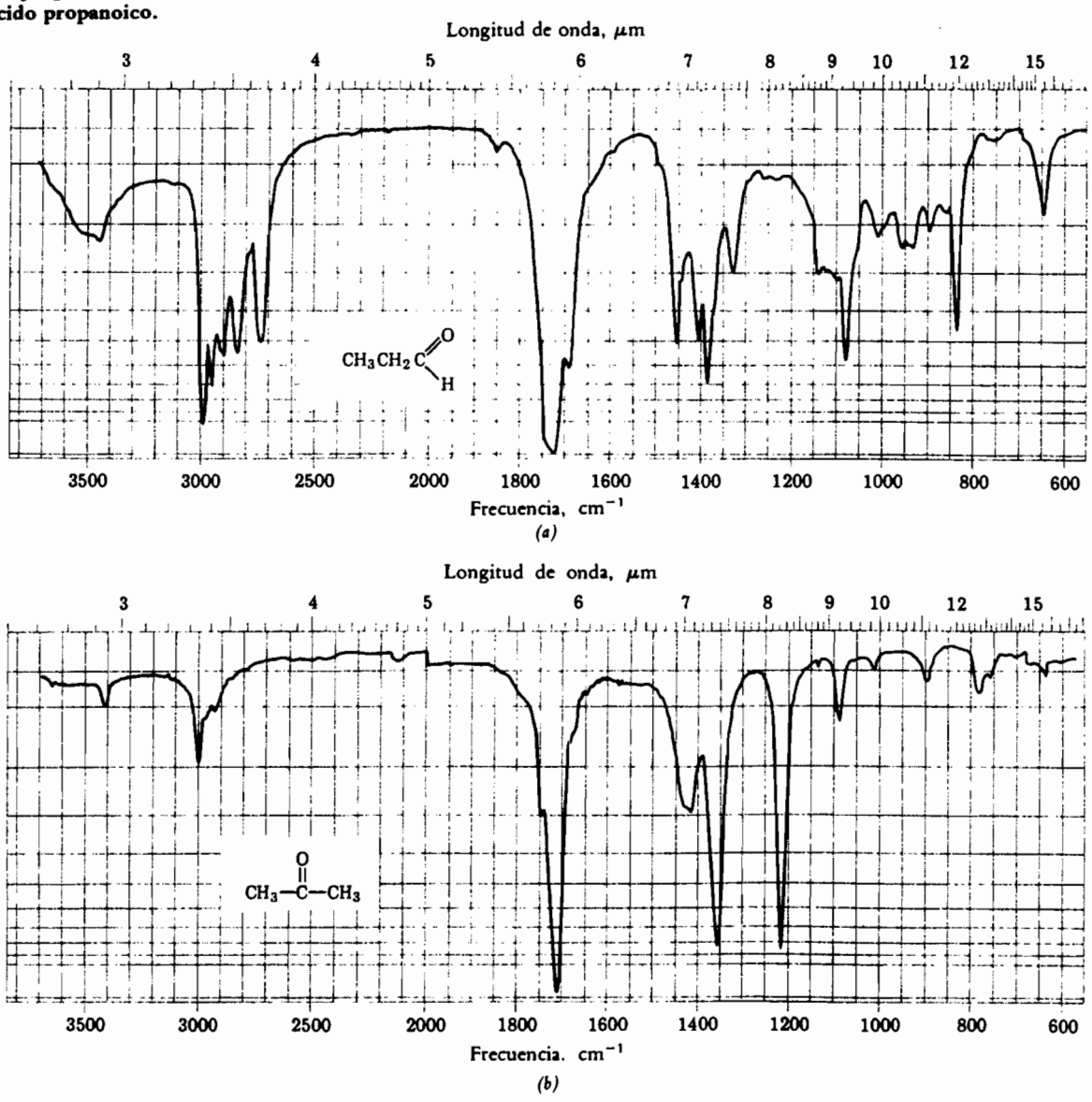
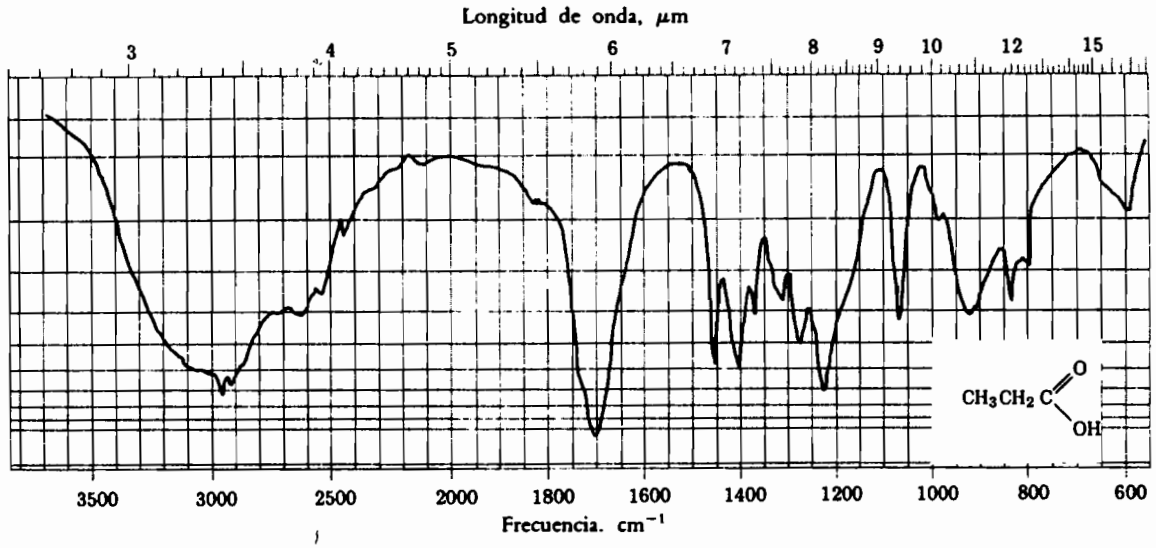


FIGURA 5-31 (Continuación)



(c)

B. Absorciones características en el infrarrojo

Los espectros infrarrojos de los compuestos orgánicos son por lo general demasiado complejos para utilizarlos de una forma tan completa como puede hacerse con un espectro de RMN. Sin embargo, se puede obtener una información muy útil examinando las *frecuencias características de los grupos*, es decir, los picos de absorción típicos de grupos funcionales específicos. La relación de frecuencias características de los grupos se ha elaborado a partir de los espectros infrarrojos de un gran número de compuestos. En la tabla 5-4 se da una lista de bandas de absorción de particular valor como diagnóstico en el análisis de compuestos orgánicos.

En esencia, todos los compuestos orgánicos presentarán algunos picos de absorción en el infrarrojo entre 2800 y 3300 cm^{-1}, ya que en esta región aparecen las frecuencias de tensión características de los enlaces C–H. Aunque existen pequeñas diferencias según que el hidrógeno esté unido a un átomo de carbono saturado o insaturado, la región es en general de poca utilidad para análisis rutinarios.

Las frecuencias de tensión O–H de los alcoholes conducen a bandas de absorción anchas en la región 3200-3600 cm^{-1}. Un grupo hidroxilo libre da lugar a una banda aguda a unos 3600 cm^{-1}, y la señal ancha normalmente observada es consecuencia de interacciones por enlaces de hidrógeno (sec. 2-2*A*) entre los grupos hidroxilo de las moléculas del alcohol. Cuando el hidroxilo forma parte de un grupo carboxilo, se observa una banda muy ancha entre 2500 y 3600 cm^{-1}. Este hecho, combinado con la absorción de tensión carbonílica hacia 1710 cm^{-1}, es muy característico de los ácidos carboxílicos (ver, por ejemplo, la fig. 5-31*c*).

TABLA 5-4

Absorciones infrarrojas de valor diagnóstico.

ν, cm^{-1}	λ, μ	Cromóforo	Observaciones
		I Enlaces con átomos de hidrógeno	
3200-3600	2,8-3,1	—O—H	*Alcoholes.* Los enlaces de hidrógeno ensanchan la absorción y desplazan su máximo hacia números de onda menores. Los enlaces de hidrógeno *internos* muy fuertes pueden hacer desaparecer de la vista la absorción, como en los *o*-hidroxialdehídos aromáticos. En casos de enlaces de hidrógeno *externos*, algunos grupos OH están enlazados y otros no, por lo que pueden observarse ambas bandas.
3350-3500	2,9-3,0	$\diagup$N—H	*Aminas, amidas.* La absorción es a menudo difusa o ancha. Las aminas primarias muestran dos bandas. Las amidas y otros enlaces N–H no básicos muestran una absorción muy aguda y neta; el grupo —$CONH_2$ muestra dos bandas distintas.
3310-3320	3,0	≡C—H (acetilénico)	
3000-3100	3,2-3,3	=C—H (aromático y etilénico)	Presente en todas las moléculas orgánicas, y por ello de utilidad limitada.
2850-2950	3,4-3,5	—C—H (saturado)	
2500-3600	2,8-4,0	—CO—H	*Acidos carboxílicos.* Típica absorción muy ancha, a menudo intensa. El O—H sin enlace de hidrógeno, banda relativamente aguda hacia 3500 cm^{-1}.
2700-2900	3,4-3,7	—C—H	*Aldehídos.* Normalmente dos absorciones agudas, relativamente débiles, a menudo cerca de la absorción del C–H de hidrocarburos.
2550-2950	3,4-3,9	—S—H	*Tioles.* En general débil.
		II Región del triple enlace	
2100-2200	4,5-4,8	—C≡C—	*Alquinos.* Absorción débil salvo si son conjugados.
2240-2280	4,4-4,5	—C≡N	*Nitrilos.* Absorción débil salvo si son conjugados.
2250-2275	4,4	—N=C=O	*Isocianatos.* Absorción aguda e intensa.

TABLA 5-4 (Continuación)

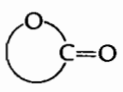
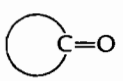
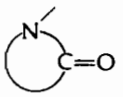
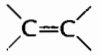
ν, cm^{-1}	λ, μ	Cromóforo	Observaciones
		III Región de los dobles enlaces.	
A. Grupos carbonilo: Los valores de absorción se refieren al cromóforo adyacente al enlace saturado. La conjugación en general baja la frecuencia unos 30-50 cm^{-1}. Las bandas son siempre intensas.			
1800-1850 y 1740-1790	5,3-5,4 y 5,6-5,8	$(RC)_2O$	*Anhídricos acíclicos.* Se observa una separación de 60 cm^{-1} entre las dos bandas de absorción del anhídrido; una banda es en general más intensa que la otra, pero no se puede predecir cuál.
1770-1815	5,5-5,7	RCX	*Halogenuros de acilo*
1730-1750	5,7-5,8	RCO—	*Esteres*
1730-1740	5,7-5,8	RCH	*Aldehídos*
1705-1725	5,8-5,9	RCR	*Cetonas* Las α-dicetonas muestran dos bandas, una de ellas 20-30 cm^{-1} por encima de lo normal.
1700-1725	5,8-5,9	RCOH	*Acidos carboxílicos.*
1680-1700	5,9-6,0	RCN	*Amidas.*
B. Carbonilos cíclicos			
~1820 ~1770 1735-1750	~5,5 ~5,7 5,7-5,8		*Lactonas* { anillos de 4 eslabones; anillos de 5 eslabones; anillos de 6 eslabones
~1775 1740-1750 1705-1725	~5,6 ~5,7 5,8-5,9		*Cetonas* { anillos de 4 eslabones; anillos de 5 eslabones; anillos de 6 eslabones
~1780 1700-1750 ~1670	~5,6 5,7-5,9 ~6,0		*Lactamas* { anillos de 4 eslabones; anillos de 5 eslabones; anillos de 6 eslabones
C. Otros dobles enlaces			
1620-1680	5,9-6,2		*Alquenos.* La doble absorción es muy débil, pero se hace intensa y se desplaza hacia números de onda relativamente menores en los casos de conjugación, sobre todo con cetonas más que con otros dobles enlaces. Los dobles enlaces tetrasustituidos a menudo no aparecen.

TABLA 5-4 (Continuación)

ν, cm^{-1}	λ, μ	Cromóforo	Observaciones
		III Región de los dobles enlaces (continuación)	
1590-1690	5,9-6,3	$\rangle C{=}N-$	*Iminas y oximas.* La intensidad es en general pequeña y no muy afectada por la conjugación.
~1540 y 1370	6,5 y 7,3	$-N^{+}(=O)-O^{-}$	*Grupos nitro.* Absorciones intensas relativamente insensibles a la conjugación.
1120-1180 y 1300-1370	8,5-8,8 y 7,3-7,7	$\rangle S(=O)_2$	*Las sulfonas, sulfonamidas, cloruros de sulfonilo* muestran estas dos absorciones.
1035-1070	9,3-9,7	$\rangle S{=}O$	*Sulfóxidos.* Absorción intensa.
1100-1350	7,4-9,1	$-P{=}O$	*Fosfatos y fosfonatos.* Absorción intensa.
		IV Enlaces sencillos carbono-heteroátomo	
La mayoría de frecuencias de tensión de los enlaces sencillos carbono-heteroátomo aparecen en la región de la huella dactilar. Exhiben en general fuertes bandas de absorción.			
1020-1150	8,7-8,9	$\rangle C-N$	*Alquil aminas.*
1250-1360	7,4-8,0	$\rangle C-N$	*Aminas aromáticas.*
1180-1300	7,7-8,5	$RC(=O)-O-$	*Esteres.*
1050-1100 y 1250-1400	9,1-9,5 y 7,2-8,0	$\rangle C-OH$	*Alcoholes y fenoles.*
1050-1270	7,9-9,5	$\rangle C-O-C\langle$	*Esteres.*
500-750	13,4-20	$\rangle C-X$	*Halogenoalcanos.*

La región entre 1900 y 2500cm^{-1} suele estar relativamente libre de bandas de absorción. Las frecuencias de tensión de los triples enlaces de los alquinos y de los nitrilos a 2100-2200 cm^{-1} son las absorciones más comunes que aparecen en dicha región. Por ejemplo, el 1-hexino (fig. 5-32) posee una frecuencia de tensión característica de triple enlace a 2120 cm^{-1}. También se puede observar la absorción de tensión de alquino $\equiv C-H$ a 3320 cm^{-1}, bien diferenciada de las bandas de C−H de alcano situadas entre 2800 y 3000 cm^{-1}. En la región de la huella dactilar la señal hacia 1450 cm^{-1} es típica de la deformación del grupo metilo, y la situada a 650 cm^{-1} ha sido asignada a la deformación del grupo alquino.

Las absorciones características correspondientes a los dobles enlaces a menudo son consideradas como del máximo valor por su utilidad diagnóstica. Hemos visto que las frecuencias de tensión C=O de la mayoría de compuestos carbonílicos se hallan en la región 1650-1850 cm^{-1}. Para diferenciar el tipo concreto de carbonilo de que se trata se puede acudir a las pequeñas diferencias de posición existentes. Por ejemplo, una cetona sencilla posee una frecuencia de tensión carbonílica a 1705-1725 cm^{-1} (fig. 5-31*b*), y una absorción de carbonilo de aldehído aparece a 1730-1740 cm^{-1} (fig. 5-31*a*). Si además se observan las dos bandas debidas a la tensión C—H del aldehído en la región 2700-2900 cm^{-1}, la diferenciación entre ambos tipos de compuestos carbonílicos resulta entonces obvia.

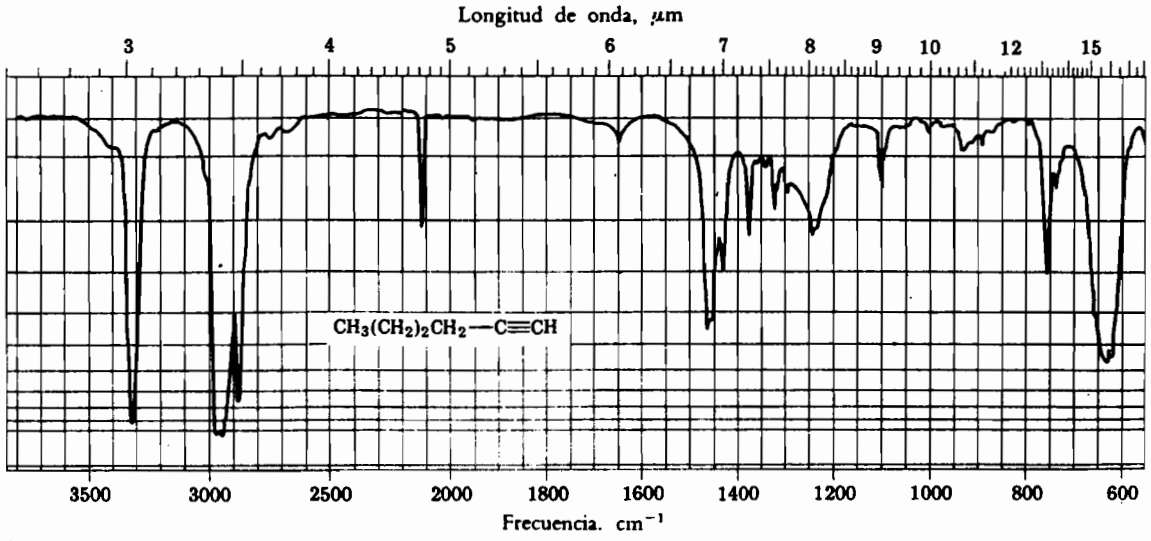
Un átomo electronegativo unido al grupo carbonilo desplaza en general la banda hacia frecuencias superiores. Los ésteres absorben en la región 1730-1750 cm^{-1} y los cloruros de ácido poseen una banda característica a 1770-1815 cm^{-1}. Los anhídridos de ácido siempre dan dos señales en la región 1740-1850 cm^{-1}. El espectro del anhídrido propanoico (fig. 5-33) también ilustra la absorción de tensión típica del C—O hacia 1100 cm^{-1}.

La tensión del anillo en cetonas cíclicas desplaza las frecuencias de tensión del grupo carbonilo a valores más altos (energías superiores). El análisis infrarrojo aporta una forma sencilla de distinguir entre cetonas cíclicas de cuatro, cinco y seis miembros.

Las frecuencias de tensión del doble enlace de los alquenos aparecen entre 1620 y 1680 cm^{-1}. La banda de absorción es por lo general débil, y en algunos casos puede no ser detectada. Los alquenos simétricamente sustituidos normalmente no exhiben banda de absorción en dicha región.

FIGURA 5-32

Espectro IR del 1-hexino.



Los tipos de deformación que aparecen en la región de la huella dactilar del espectro de un alqueno son a menudo muy útiles en análisis. Los isómeros *Z* (cis) y *E* (trans) conducen a posiciones de banda distintas. En los espectros de los 4,4-dimetil-2-pentenos (fig. 5-34) el isómero *Z* (cis) presenta una absorción característica a unos 710 cm^{-1}, y el isómero *E* (trans) correspondiente absorbe a 970 cm^{-1}.

Los compuestos aromáticos exhiben típicamente una serie de señales entre 1400 y 1600 cm^{-1}, que dan lugar a una huella dactilar característica, pero que en general no puede ser utilizada para un análisis diagnóstico inicial. Existen, no obstante, algunos picos muy útiles que aparecen en la región 700-900 cm^{-1}, y que sirven a menudo para establecer el tipo de sustitución sobre el anillo aromático. Los espectros del metilbenceno (tolueno), 1,2-dimetilbenceno (*o*-xileno), 1,3-dimetilbenceno (*m*-xileno), y 1,4-dimetilbenceno (*p*-xileno), son ilustrativos al respecto (fig. 5-35).

FIGURA 5-33

Espectro IR del anhídrido propanoico.

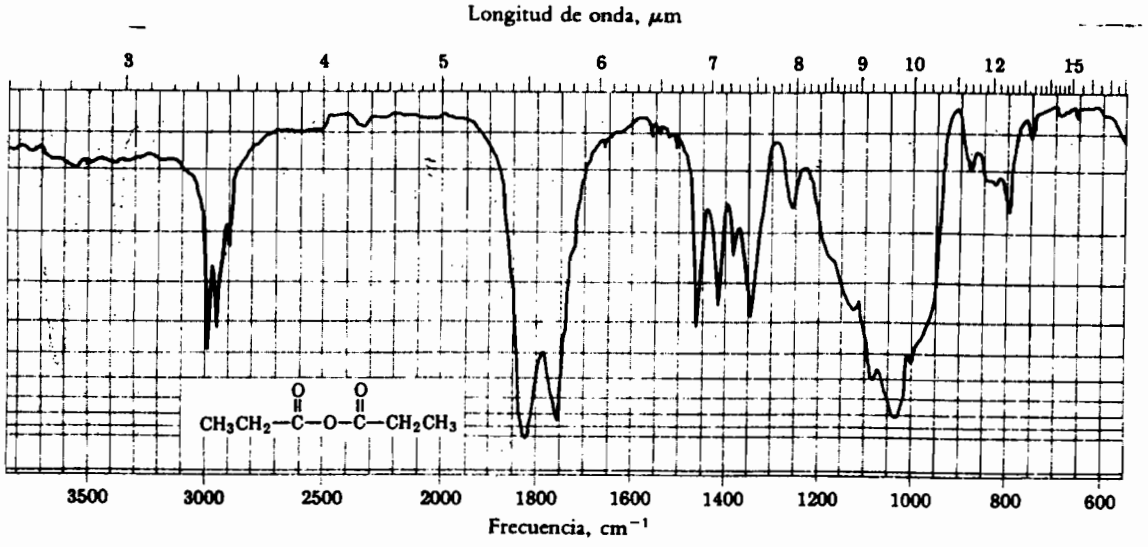
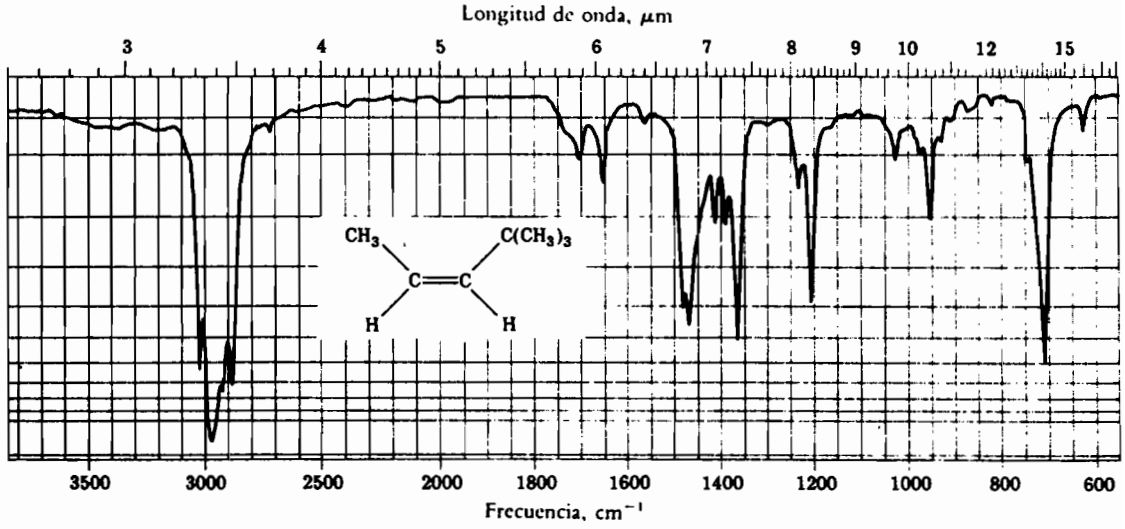
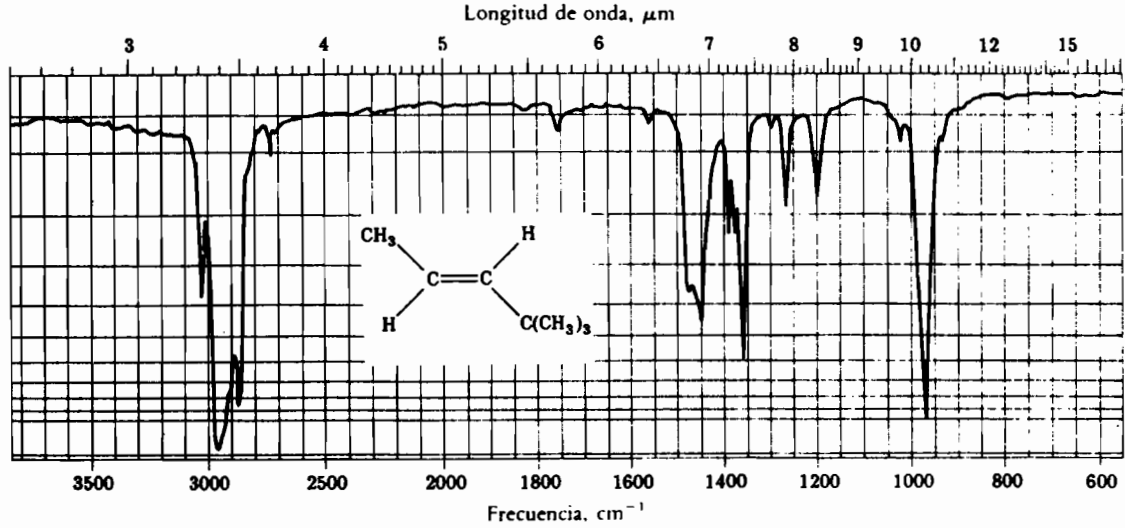


FIGURA 5-34

Espectros IR del (*a*) *Z* (cis) y (*b*) *E* (trans) 4,4-dimetil-2-penteno.



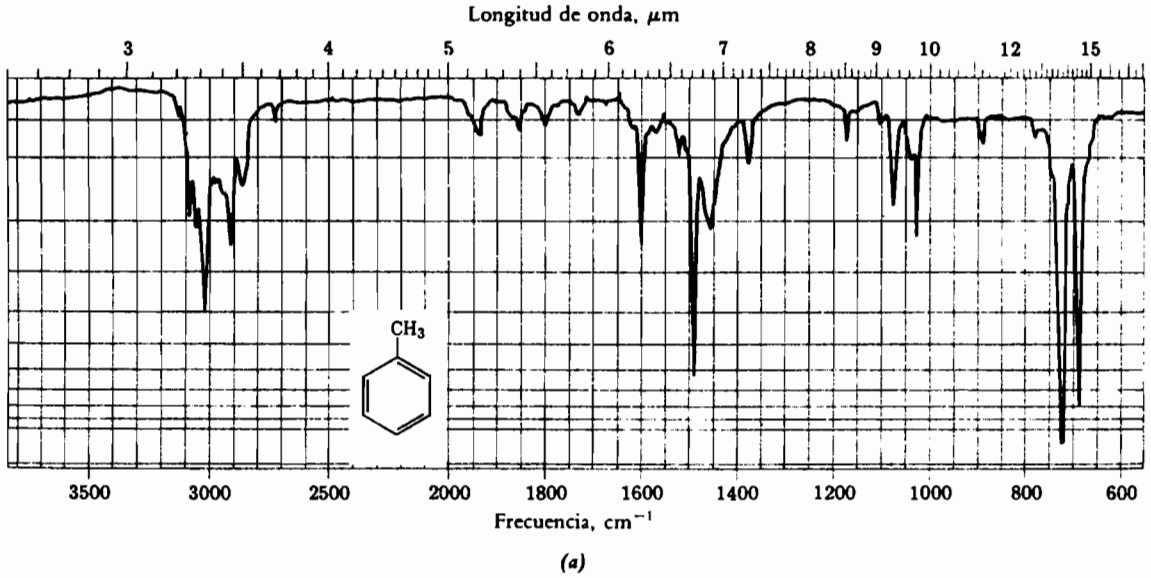
(a)



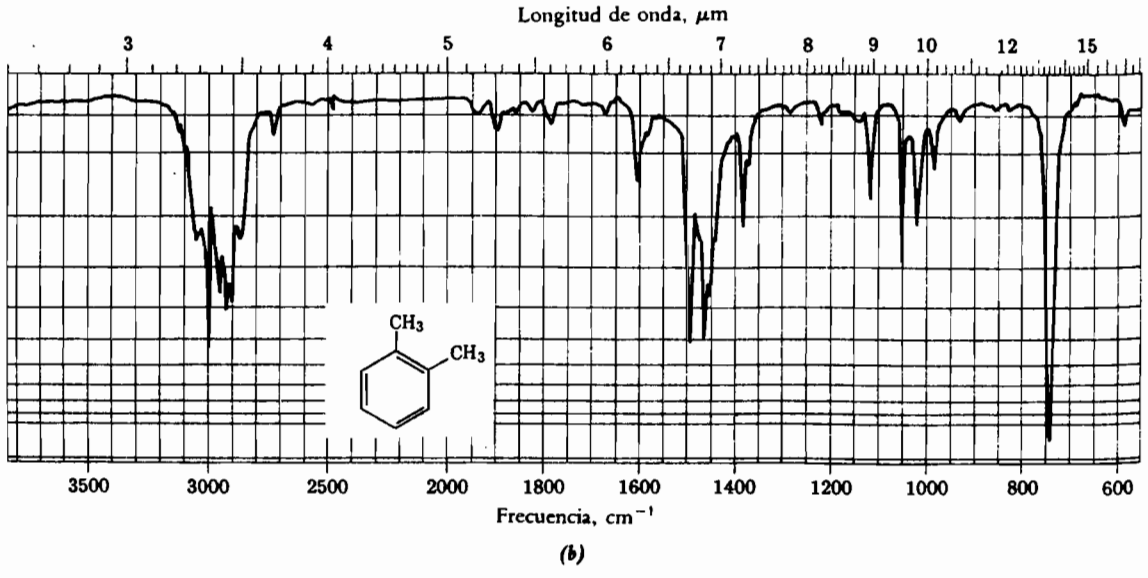
(b)

FIGURA 5-35

Espectros IR de hidrocarburos aromáticos: *(a)* Metilbenceno (tolueno), *(b)* 1,2-dimetilbenceno (*o*-xileno).



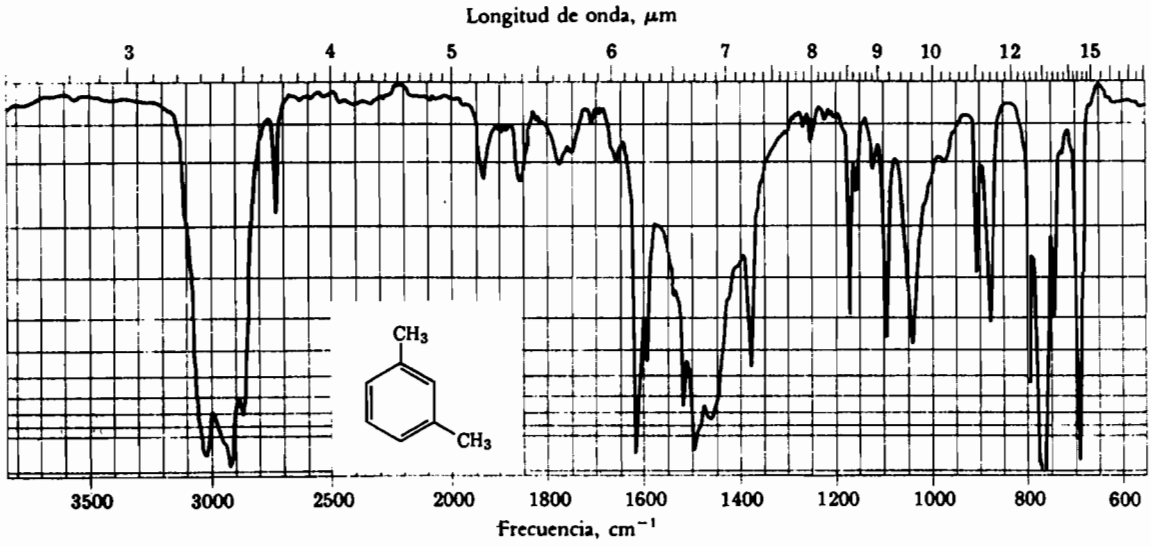
(a)



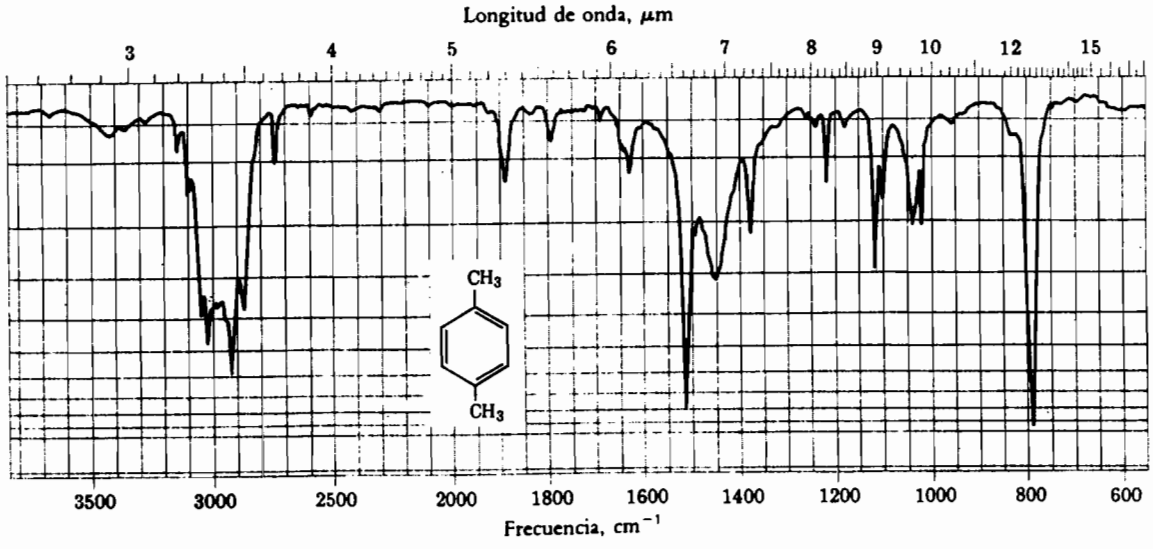
(b)

FIGURA 5-35 (Continuación)

(c) 1,3-dimetilbenceno (*m*-xileno), (d) 1,4-dimetilbenceno (*p*-xileno).



(c)



(d)

PROBLEMA 5-12 ¿Qué grupo o grupos indican las bandas de la región de los grupos funcionales de los siguientes espectros infrarrojos?

a Figura 5-36
b Figura 5-37
c Figura 5-38
d Figura 5-39
e Figura 5-40
f Figura 5-41

FIGURA 5-36

Espectro IR del problema 5-12*a*.

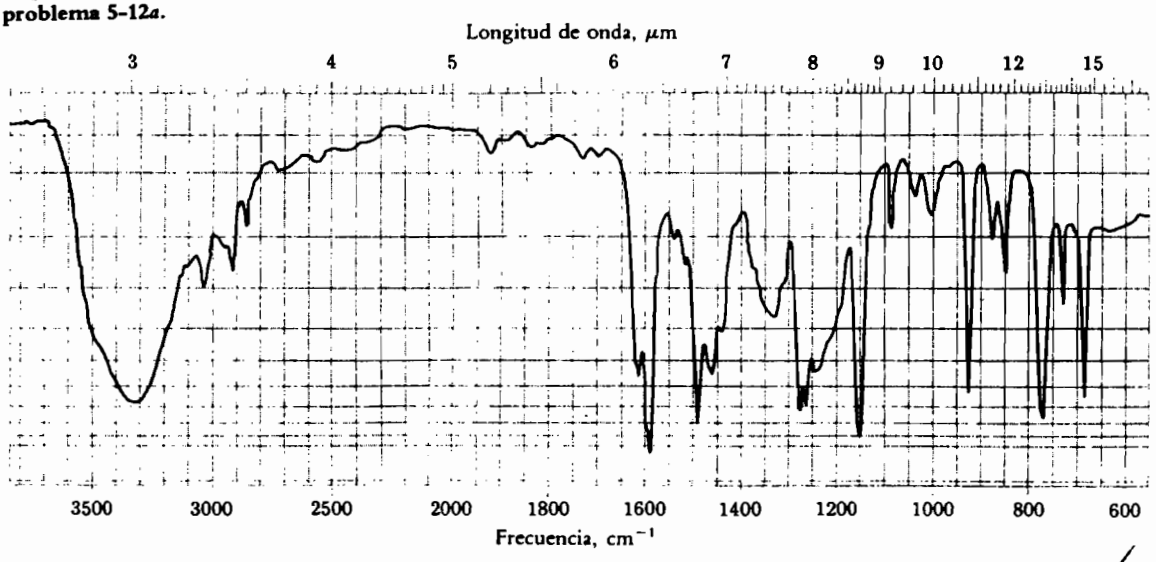


FIGURA 5-37

Espectro IR del problema 5-12*b*.

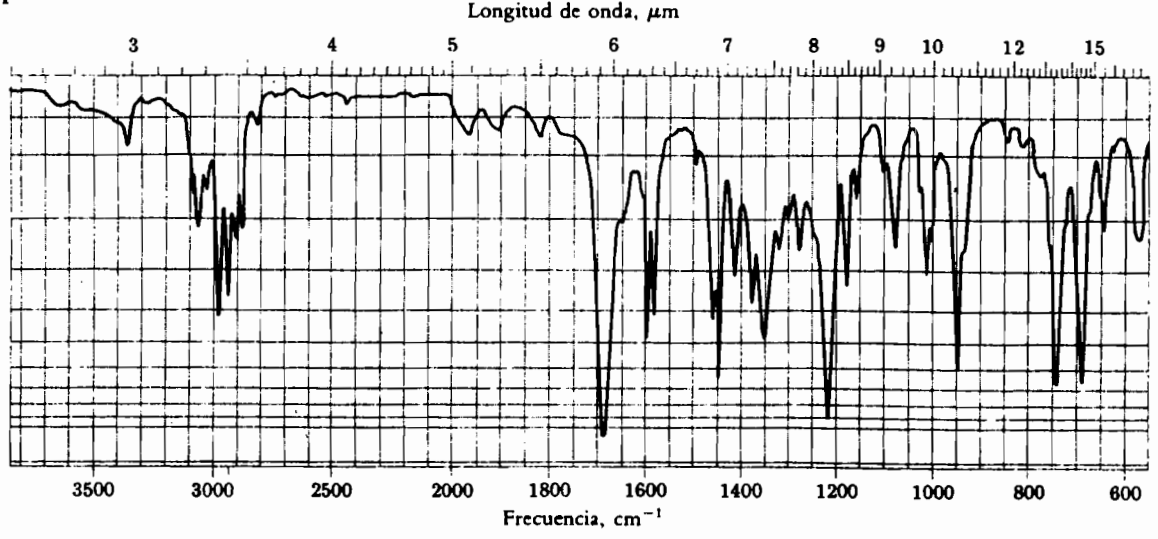


FIGURA 5-38

Espectro IR del problema 5-12*c*.

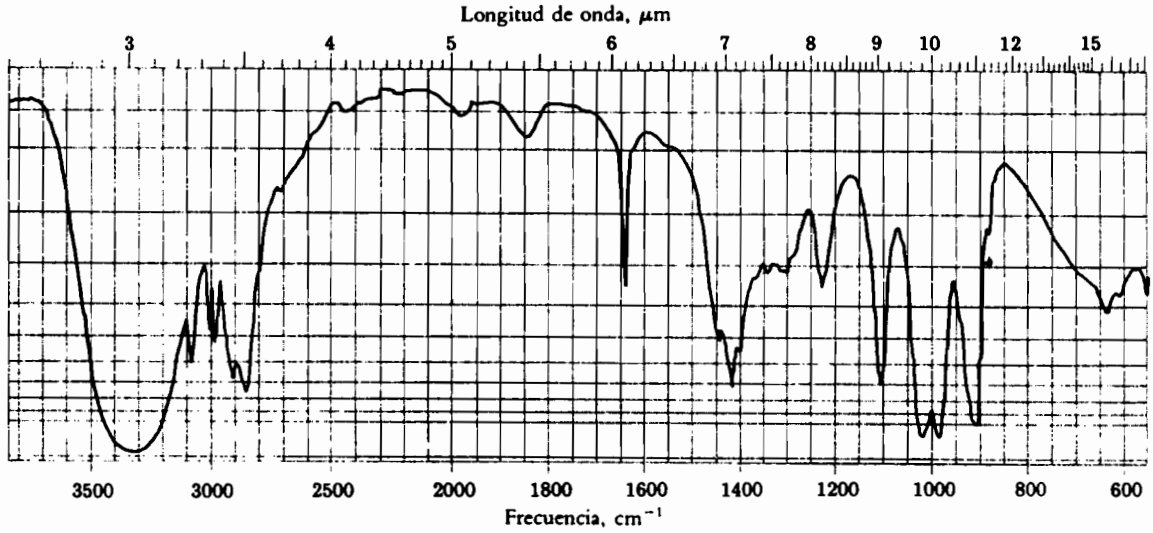


FIGURA 5-39

Espectro IR del problema 5-12*d*.

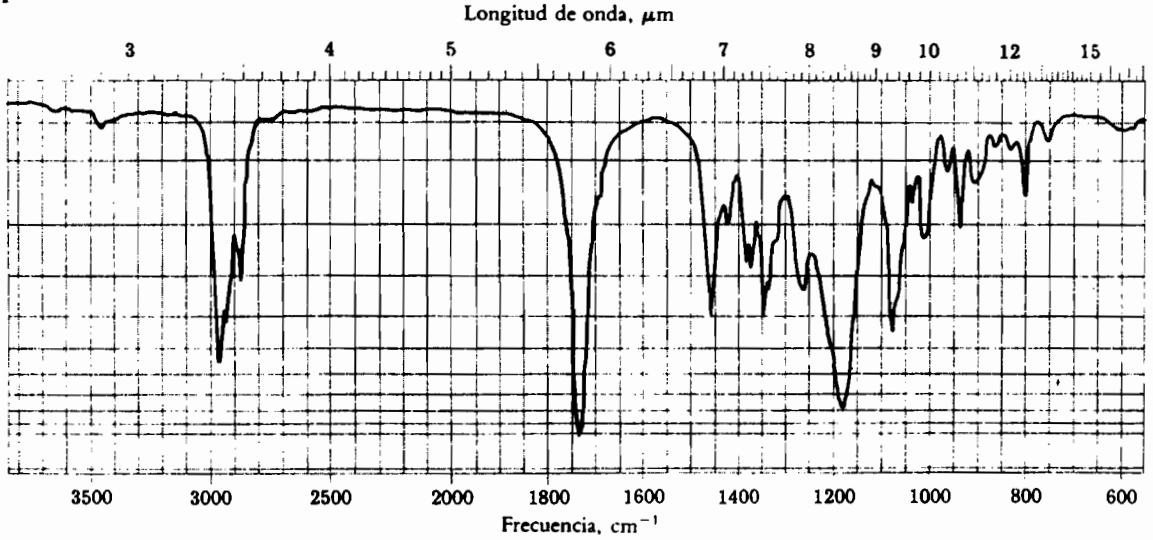


FIGURA 5-40

Espectro IR del problema 5-12*e*.

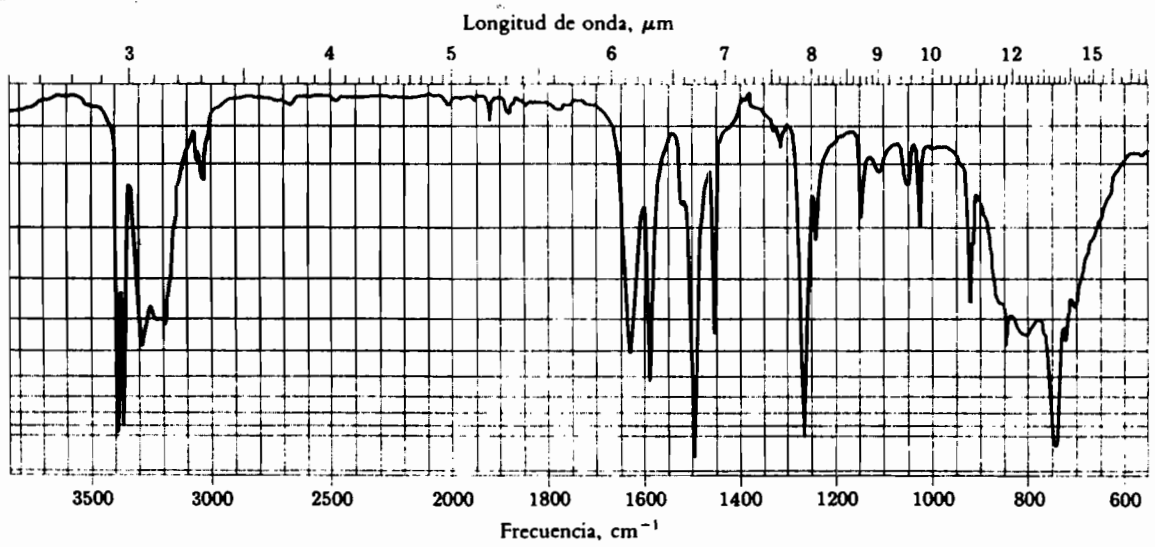
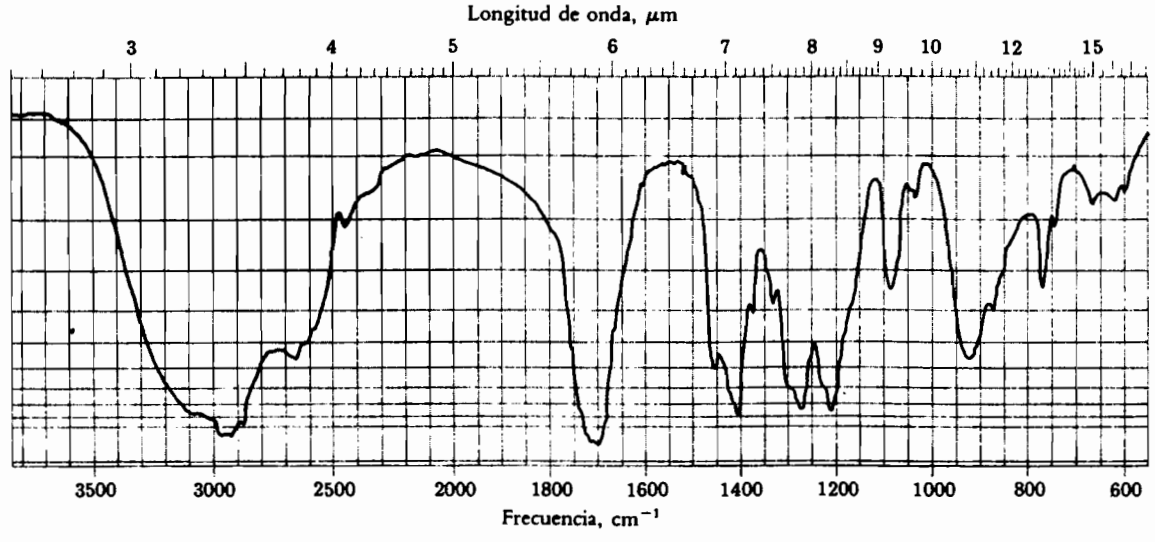


FIGURA 5-41

Espectro IR del problema 5-12*f*.



PROBLEMA 5-13 **Proponga una estructura para cada uno de los siguientes compuestos a partir de sus espectros infrarrojos.**

a C_6H_5Cl **(fig. 5-42).**
b C_4H_8O **(fig. 5-43).**
c $C_2H_4O_2$ **(fig. 5-44).**
d C_8H_{16} **(fig. 5-45).**
e C_8H_{16} **(fig. 5-46).**
f C_8H_7N **(fig. 5-47).**
g C_7H_6O **(fig. 5-48).**

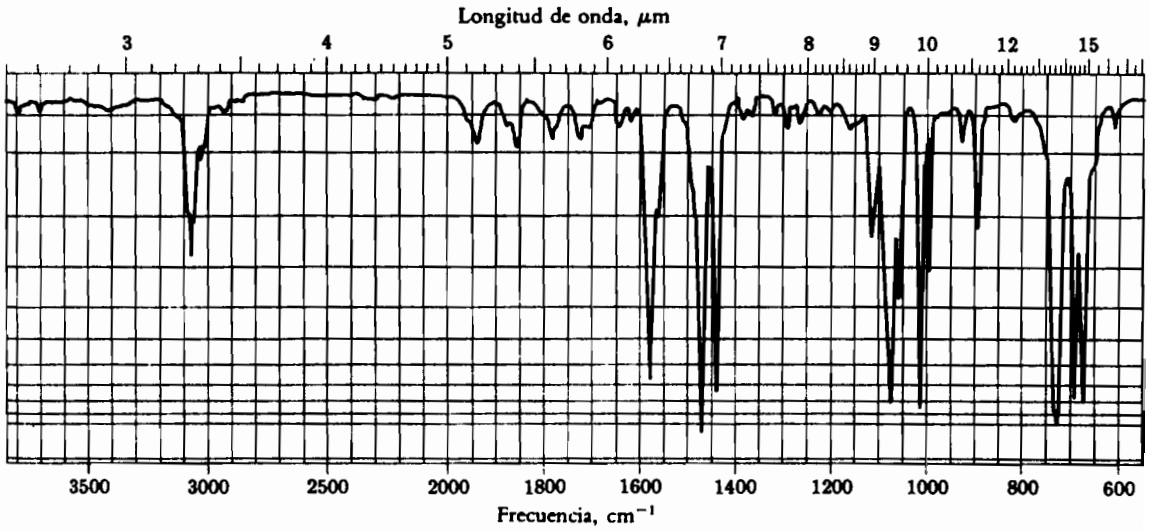
5-4 RESOLUCION ESPECTROSCOPICA DE PROBLEMAS ESTRUCTURALES

Los métodos espectroscópicos considerados en las tres secciones precedentes pueden proporcionar suficiente información para determinar la estructura de la mayor parte de compuestos orgánicos. Las propiedades físicas y los datos químicos normalmente también forman parte de la elucidación estructural. El curso del razonamiento en general tiene lugar a partir de la siguiente información:

1 Un espectro de masas y un análisis elemental indican la fórmula y el peso moleculares. La fórmula define el límite en el número y en el tipo de grupos funcionales presentes. El cálculo del índice de deficiencia de hidrógeno (sec. 1-3*D*) aporta el número de enlaces múltiples más anillos.

FIGURA 5-42

Espectro IR del problema 5-13*a*.



2 El espectro infrarrojo muestra la presencia (o ausencia) de grupos funcionales.

3 Un espectro de RMN de protón nos indica los entornos de los átomos de hidrógeno de la molécula, y, en consecuencia, proporciona alguna información sobre el esqueleto molecular. El espectro de RMN de ^{13}C, cuando es asequible, conduce a una imagen más completa del esqueleto carbonado.

FIGURA 5-43

Espectro IR del problema 5-13*b*.

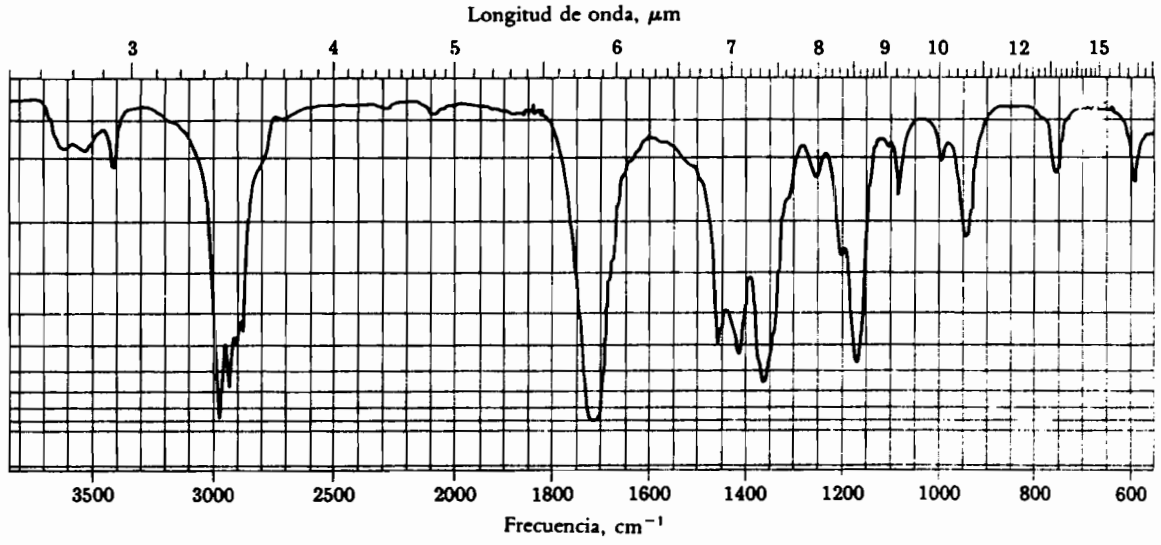
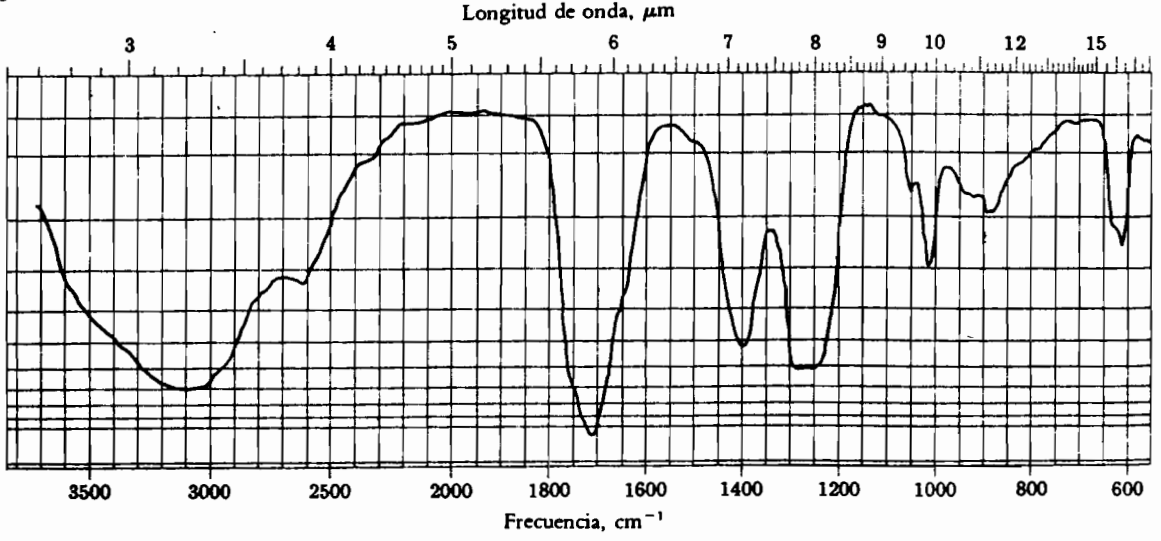


FIGURA 5-44

Espectro IR del problema 5-13*c*.



Datos como los anteriores pueden utilizarse para conocer la estructura molecular. Sin embargo, para asegurar el rigor del proceso deductivo, es importante proceder paso a paso, según un proceso deductivo previamente establecido. En cada etapa se han de comprobar las nuevas deducciones con las conclusiones alcanzadas previamente hasta que se llegue a un resultado consistente. Las estructuras parciales deducidas en cada etapa ayudan habitualmente en el camino lógico

FIGURA 5-45

Espectro IR del problema 5-13*d*.

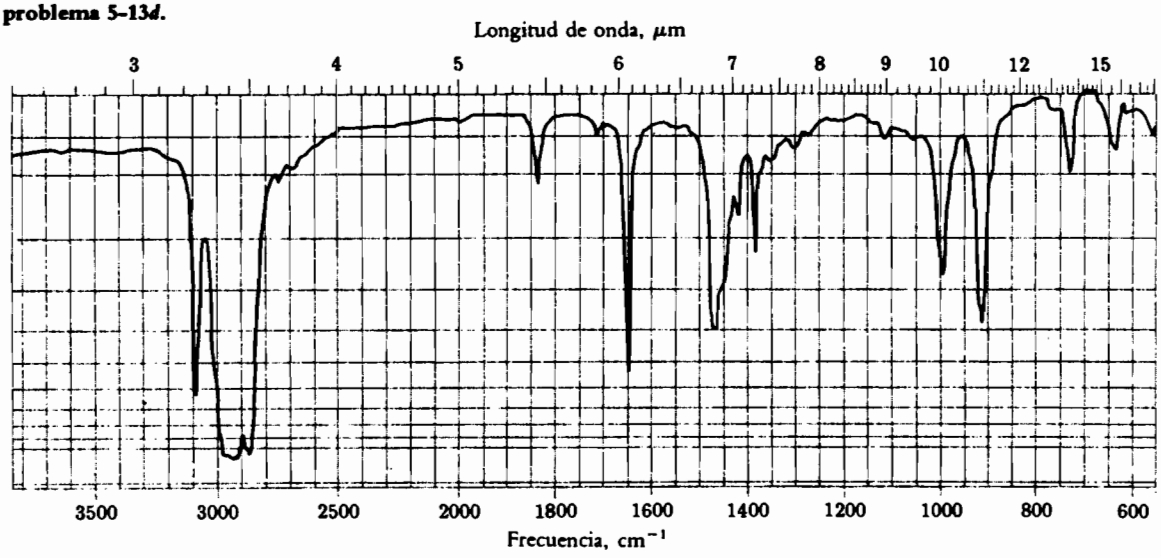
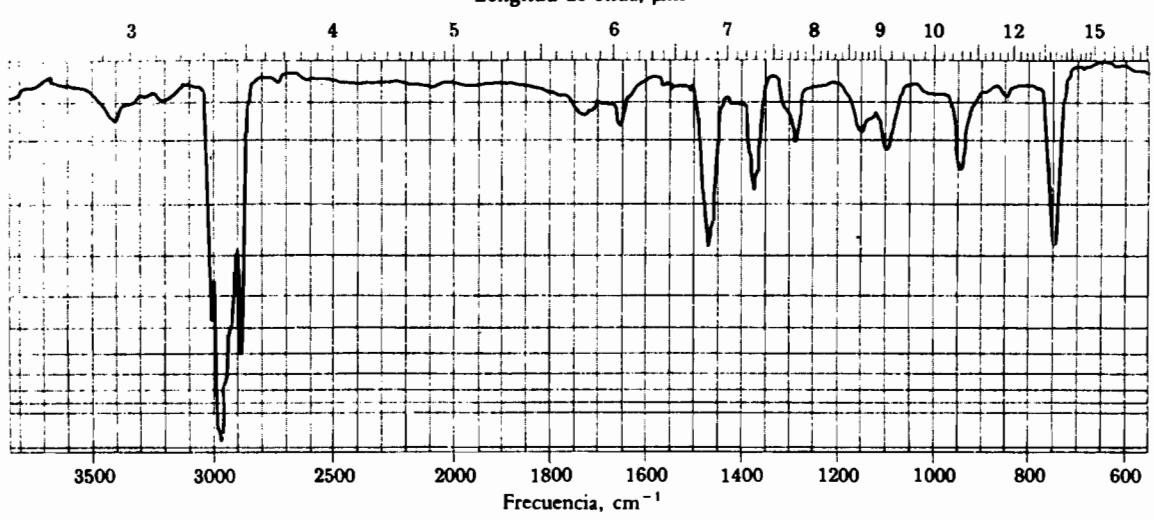


FIGURA 5-46

Espectro IR del problema 5-13*e*.



de la conclusión final. En algunos casos no es posible alcanzar una solución única, y se requiere la aportación de nuevos datos. Como ilustración de este proceso analítico, veamos los tres ejemplos siguientes.

FIGURA 5-47

Espectro IR del problema 5-13*f*.

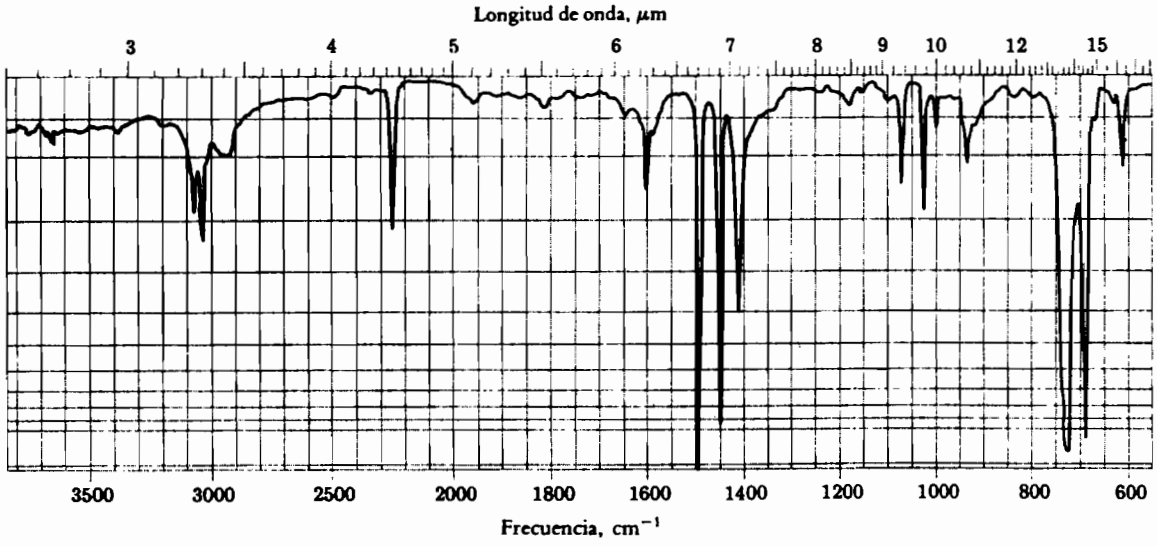
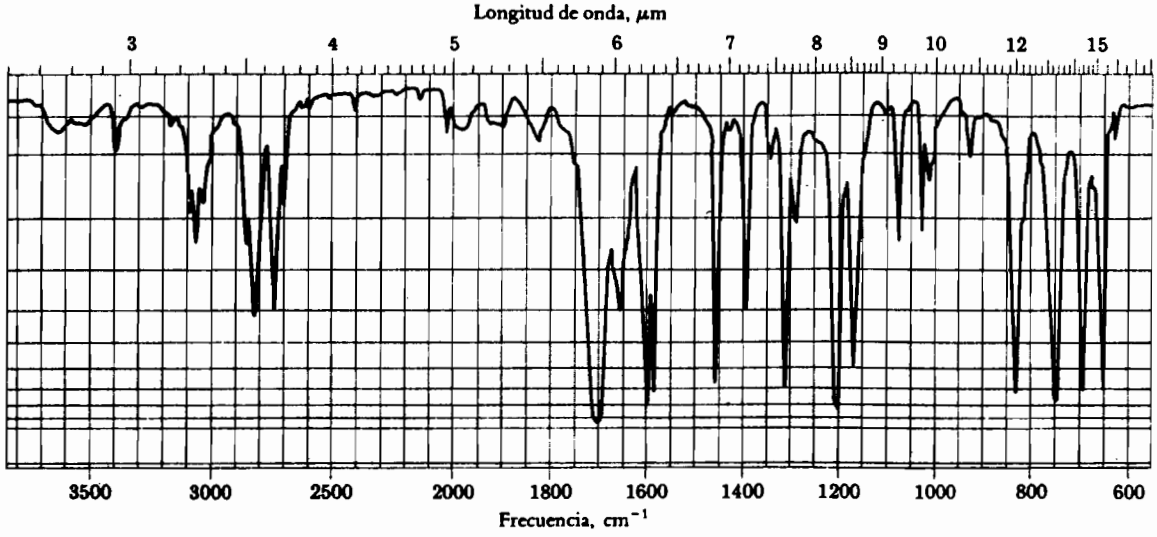


FIGURA 5-48

Espectro IR del problema 5-13*g*.

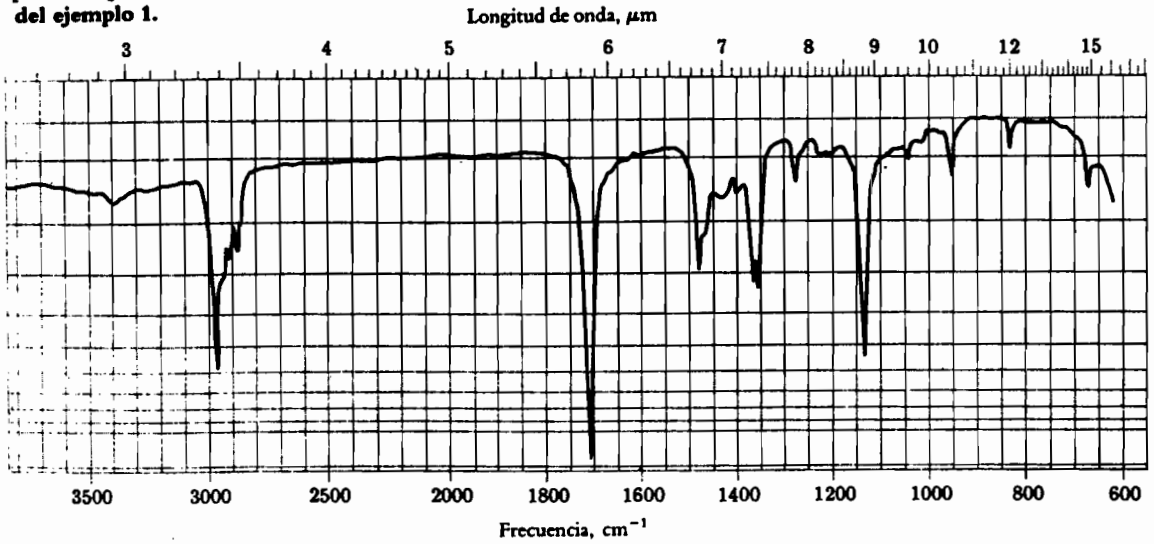


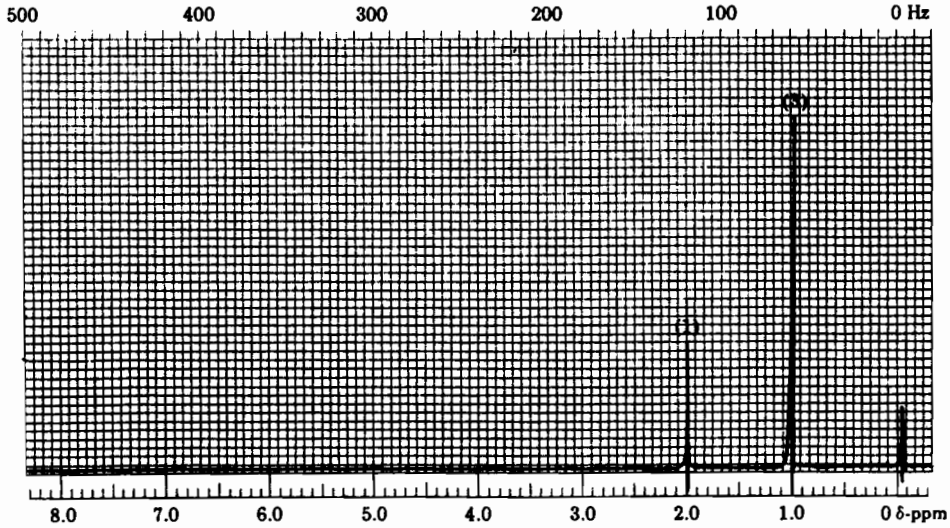
EJEMPLO 1 Una muestra de líquido puro se halló que tenía la fórmula molecular $C_6H_{12}O$ mediante análisis elemental y espectrometría de masas. Sus espectros de IR y RMN se encuentran reproducidos en la figura 5-49.

La fórmula molecular nos indica un índice de deficiencia de hidrógeno de 1. En la estructura deberá haber, por tanto, un doble enlace o un anillo. La intensa absorción en el IR a 1.710 cm^{-1} es indicativa de un grupo carbonilo, probablemente un aldehído o una cetona. Un grupo carbonilo estaría de acuerdo con el índice de deficiencia de hidrógeno, así como con el átomo de oxígeno de la fórmula molecular.

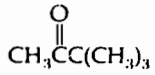
FIGURA 5-49

Datos espectroscópicos del ejemplo 1.



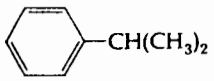


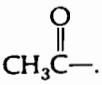
El espectro de RMN muestra dos tipos de protones, en una relación de 3:1. De la fórmula molecular sabemos que esto corresponde a una relación de átomos de hidrógeno de 9:3. Por otra parte, ambas señales de RMN son singuletes, es decir, los núcleos no se hallan acoplados, y, por tanto, no se encuentran sobre átomos adyacentes. Nueve átomos de hidrógeno con un desplazamiento químico característico de alcanos encajan perfectamente con un grupo butilo terciario, y los tres protones algo desapantallados son consistentes con un grupo metilo vecino a un carbonilo. El compuesto es la 3,3-dimetil-2-butanona.



EJEMPLO 2 En la figura 5-50 se representan los espectros de IR y RMN de un hidrocarburo de fórmula C_9H_{12}. El índice de deficiencia de hidrógeno calculado para dicho compuesto es de 4. El espectro IR muestra la aparente ausencia de cualquier grupo funcional común. La señal a 7,1 ppm del espectro de RMN es de lo más útil, pues indica la presencia de un anillo aromático, lo cual está de acuerdo con el índice de deficiencia de hidrógeno. El área de la señal en RMN igual a 5 indica que se trata de un benceno monosustituido, lo que está de acuerdo con la aparición de dos bandas en IR entre 600 y 800 cm^{-1}. Con ello queda asignada una porción C_6H_5 de la fórmula molecular.

La porción C_3H_7 restante de la fórmula está representada en el espectro de RMN por dos tipos de protones. El doblete de seis protones centrado a 1,2 ppm se debe con seguridad a dos grupos metilo equivalentes, adyacentes a un único protón, es decir, se trata de un grupo isopropilo. El protón centrado a 2,8 ppm está desdoblado en un multiplete de siete picos, y está desapantallado por su proximidad al anillo aromático. El hidrocarburo es el isopropilbenceno.



EJEMPLO 3 Un compuesto $C_7H_{12}O_3$ tiene los espectros de IR y RMN que se muestran en la figura 5-51. El índice de deficiencia de hidrógeno es 2. Una banda a unos 1730 cm^{-1} en el espectro IR es indicativa de un grupo carbonilo, y elimina una de las deficiencias de hidrógeno calculadas. Un singulete en RMN a 2,1 ppm con un área de 3 es característico de un metilo unido a un carbonilo  .

La figura característica en RMN de un triplete y un cuadruplete correspondientes a tres y dos hidrógenos, respectivamente, indica un grupo etilo (CH_3CH_2-). El cuadruplete desapantallado indica que el metileno ($-CH_2-$) del etilo está probablemente unido a un átomo de oxígeno del compuesto. Recordemos que un metileno unido a un carbonilo está desapantallado sólo hasta unas 2,5 ppm. La absorción IR hacia 1200 cm^{-1} también es consistente con la frecuencia de tensión C–O. Tenemos, por tanto, dos de las posibles unidades estructurales del compuesto desconocido.

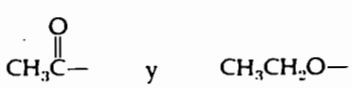
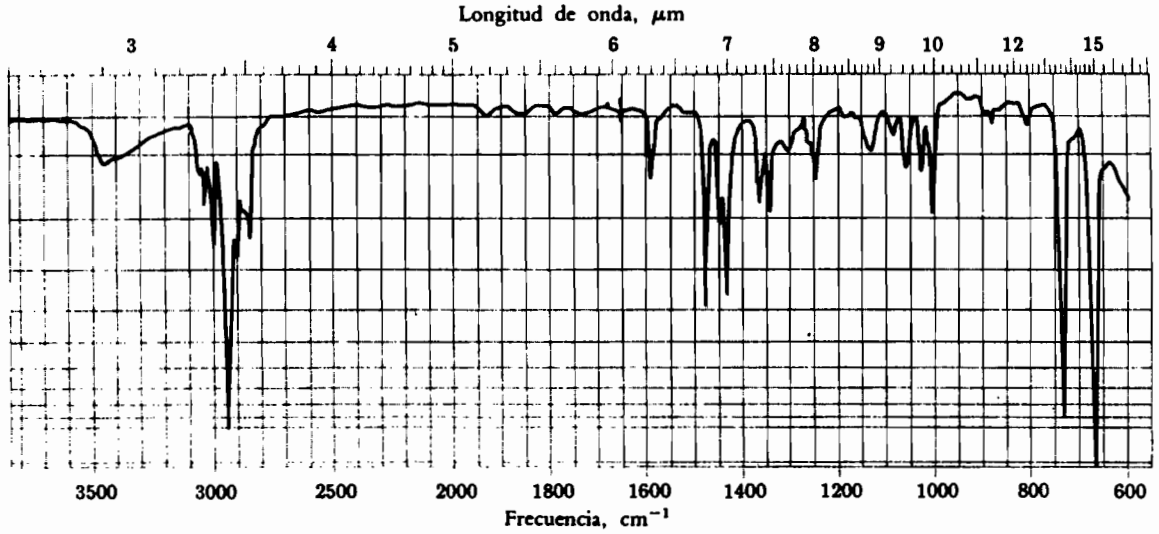
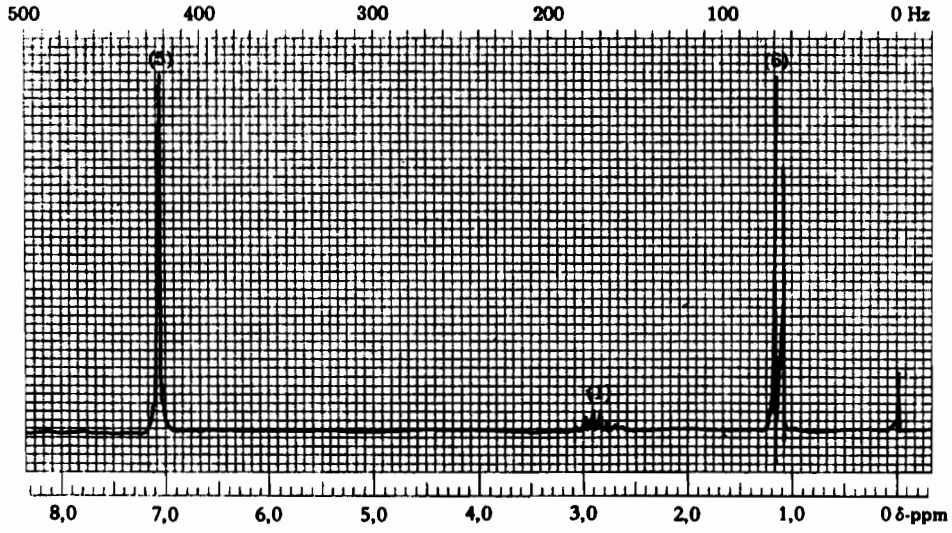


FIGURA 5-30

Datos espectroscópicos del ejemplo 2.



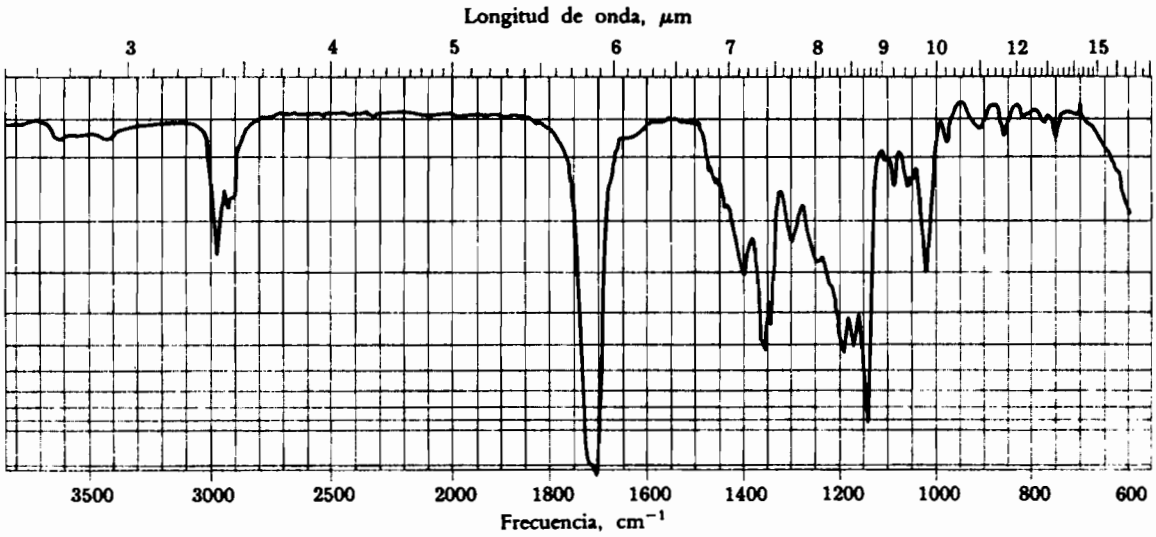


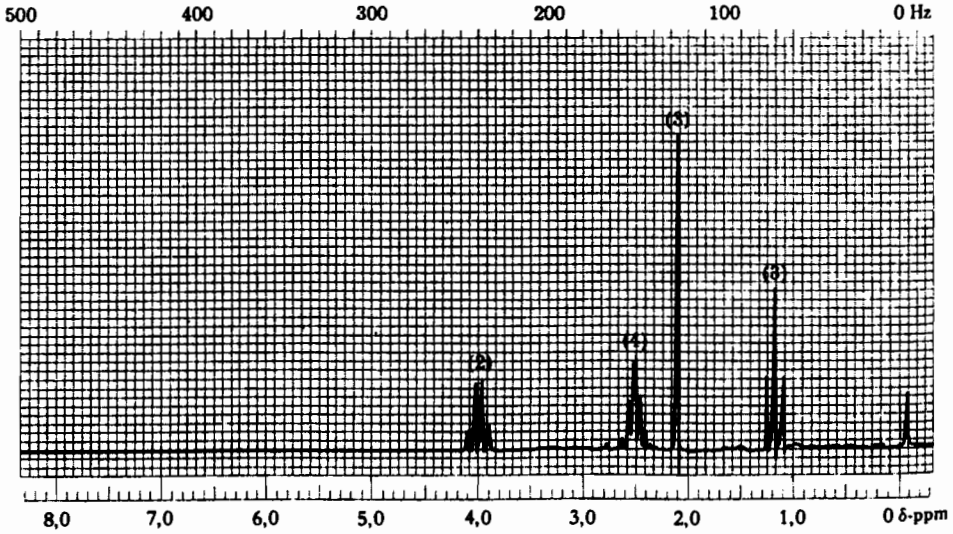
El multiplete complejo centrado a 2,5 ppm en el espectro de RMN indica que cuatro protones con desplazamientos químicos parecidos están acoplados entre sí de una forma no de primer orden. Nuestro conocimiento de la estructura orgánica nos sugiere que los cuatro protones están como dos grupos metileno adyacentes ($-CH_2CH_2-$). Así pues, tenemos ya tres unidades estructurales potenciales.

$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\quad \text{y} \quad CH_3CH_2O-\quad \text{y} \quad -CH_2CH_2-$$

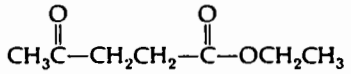
FIGURA 5-51

Datos espectroscópicos del ejemplo 3.





Para cumplir con la fórmula molecular nos faltan tan sólo un carbono y un oxígeno. También nos falta eliminar la otra deficiencia de hidrógeno del índice. Si las tres unidades propuestas anteriormente son correctas, sólo otro grupo carbonilo puede completar la estructura. Este segundo carbonilo debe ser parte de un grupo funcional éster, si queremos llegar a una estructura mínimamente razonable. Postularemos, por tanto, la estructura del compuesto como la del 3-acetilpropanoato de etilo (4-oxopentanoato de etilo).



Los ejemplos precedentes ilustran el proceso deductivo que puede ser utilizado en la aplicación de los datos espectroscópicos para la resolución de problemas estructurales. El dominio de estos conceptos sólo se alcanza con la práctica continuada en la aplicación de estos métodos. A medida que avancemos en nuestro desarrollo de la química de los compuestos orgánicos, la información espectral se irá introduciendo para resolver problemas y aclarar cuestiones de estructura molecular. El químico moderno puede considerarse afortunado al disponer de instrumentos de ayuda tan sofisticados en su investigación sobre los compuestos orgánicos y sus reacciones.

5-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

5-14 Proponga una estructura para cada uno de los siguientes compuestos, basada en sus características espectroscópicas.

a Un hidrocarburo con un ion molecular a m/e 102, señales de resonancia en RMN a 7,4 (*s*, 5)* y 3,1 (*s*,1)* ppm, y una característica absorción en IR a 3.310 cm^{-1} (3,0 μ).

b Un líquido de p.eb. 82° con un peso molecular de 60, una absorción característica en IR, ancha e intensa a 3.300 cm^{-1} (3,0 μ), y señales de RMN a 1,1 (*d*, 6), 3,9 (heptuplete, 1) y 4,8 (*s*,1) ppm.

c Un yodoalcano de p.eb. 72° con señales en RMN a 1,8 (*t*, 3) y 3,2 (*q*, 2)† ppm.

d Un hidrocarburo de p.eb. 41° con una absorción en IR característica a 1.640 cm^{-1} (6,1 μ) y señales en RMN a 1,0 (*s*, 9), 4,9 (*m*, 2)† y 5,7 (*m*, 1)† ppm.

e Un líquido con olor a pescado con un análisis elemental de C = 68,93 %, H = 15,04 % y N = 16,08 % El espectro de IR presenta una doble banda débil característica a 3.300 cm^{-1} (3,0 μ), y el espectro de RMN señales a 0,8 (*s*, 9), 1,1 (*s*, 2) y 2,3 (*s*, 2) ppm.

f Un hidrocarburo, C_6H_{10}, con señales de RMN a 1,4 (*m*, 2), 2,0 (*m*, 2) y 5,6 (ancha,1) ppm.

g Un sólido con un ion molecular a 206 y en cuyo espectro IR aparece una amplia absorción entre 3.300 y 2.900 cm^{-1} (3,0 a 3,5 μ), así como bandas características a 1.730 cm^{-1} (5,78 μ), y 1.710 cm^{-1} (5,8 μ), En el espectro de RMN hay señales a 1,0 (*d*, 3), 2,1 (*m*, 3), 2,6 (*s*, 2), 7,3 (*s* 5) y 11,2 (*s* 1) ppm.

h Un líquido, $C_6H_7NO_2$, con absorciones en IR características a 2.240 cm^{-1} (4,5 μ) y 1.730 cm^{-1} (5,8 μ), y con señales en RMN a 2,7 (*s*, 4) y 3,8 (*s*, 3) ppm. Explique el hecho de que la señal de RMN a 2,7 ppm, que corresponde a 4 protones, sea un singulete.

---

* Los datos entre paréntesis que siguen al desplazamiento químico del espectro de RMN indican multiplicidad de las señales y número relativo de átomos de hidrógeno.

† Un cuadruplete se simboliza con la letra *q*. Un multiplete complejo con la letra *m*.

5-15 Identifique el hidrocarburo C_9H_{10} que corresponde al espectro de RMN de la figura 5-52.

5-16 Cada uno de los espectros de las figuras 5-53 a 5-58 coincide únicamente con uno de los compuestos cuyas fórmulas estructurales se dan a continuación. Correlacione cada compuesto con un espectro, y explique su razonamiento.

$(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$ (A)

$(CH_3)_2CHCHC{\equiv}CH$ (B)

$CH_3(CH_2)_5CH_3$ (C)

$CH_3CH_2C{\equiv}N$ (D)

$CH_3CO_2C_6H_5$ (E)

$CH_2{=}CHCHCH_2CH_2CH_3$ (F)

5-17 Un compuesto orgánico halogenado de punto de ebullición elevado presenta señales de iones en el espectro de masas a m/e 154 y 156, con intensidades relativas de 3 : 1. El espectro IR presenta una absorción característica a 1.695 cm^{-1} (5,9 μ). La figura 5-59 reproduce su espectro de RMN. Indique su estructura.

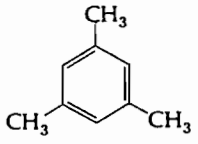
5-18 Dos isómeros **A** y **B** de fórmula molecular $C_8H_{10}O$ presentan los espectros IR y de RMN reproducidos en las figuras 5-60 y 5-61. Identifique cada isómero. Compuesto **A** (figura 5-60 *a*, *b*); compuesto **B** (fig. 5-61 *a*,*b*).

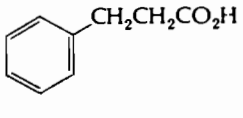
5-19 Proponga una estructura para el compuesto, $C_5H_7NO_2$, cuyos espectros de IR y RMN se reproducen en la figura 5-62.

5-20 Proponga una estructura para el compuesto, $C_9H_{10}O$, cuyos espectros de IR y RMN se reproducen en la figura 5-63.

5-21 Proponga una estructura para el compuesto, $C_6H_{10}O_2$, cuyos espectros se reproducen en la figura 5-64.

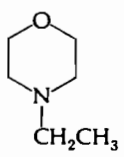
5-22 Indique cuál de cada uno de los siguientes compuestos corresponde a cada uno de los espectros de ^{13}C de las figuras 5-65 a 5-70.

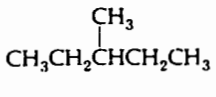

A


C

Cl_2CHCH_2Cl (E)

CH_3CN (B)


D


F

5-23 Dos compuestos diastereómeros, **A** y **B**, poseen las fórmulas estructurales generales indicadas abajo. El compuesto **A** presenta un singuletc en RMN de protón correspondiente al grupo CH_2, mientras que **B** presenta un multiplete. Dibuje fórmulas estructurales tridimensionales de los dos isómeros.

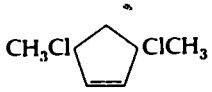


FIGURA 5-52

Espectro de RMN del problema 5-15.

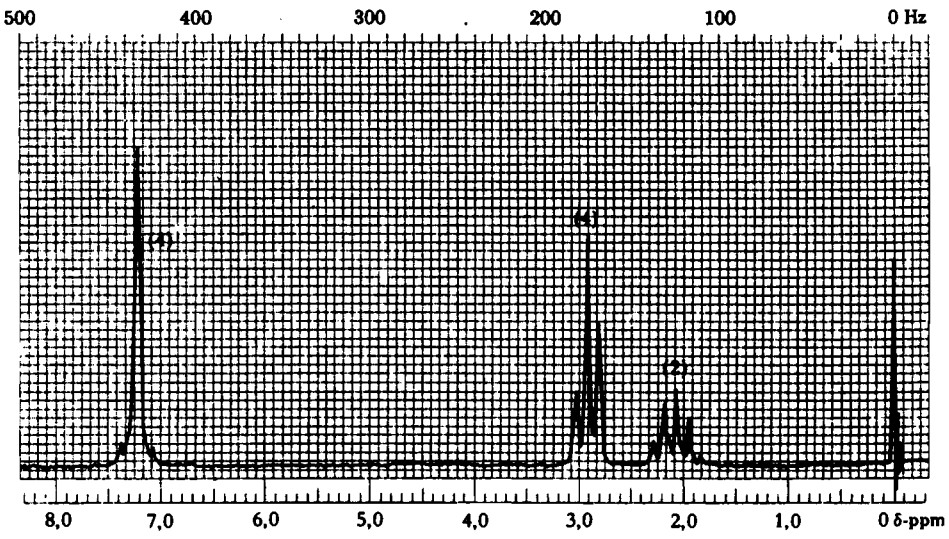


FIGURA 5-53

Espectro IR del problema 5-16.

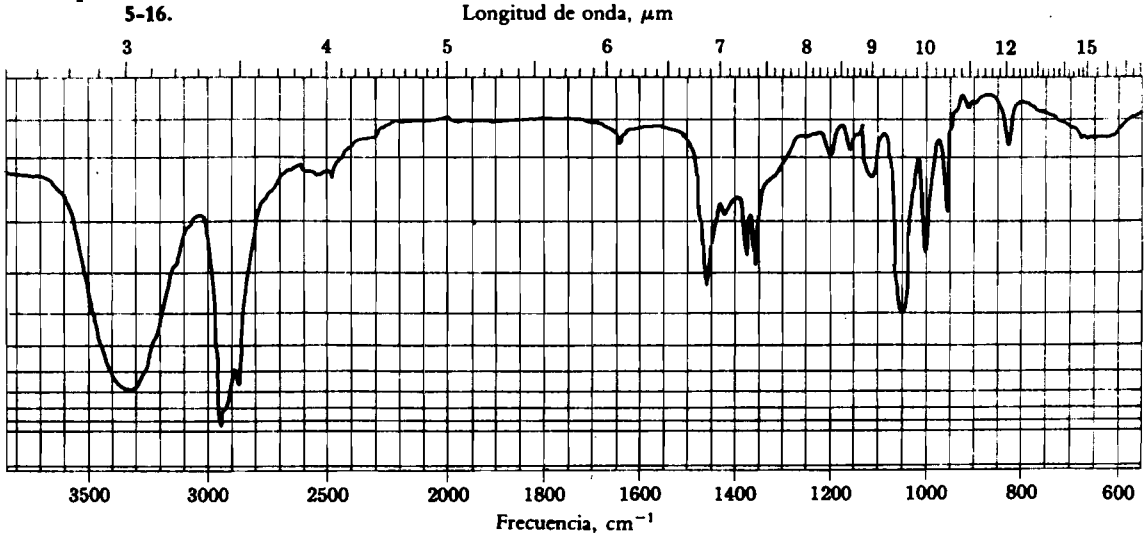


FIGURA 5-54

Espectro de RMN del problema 5-16.

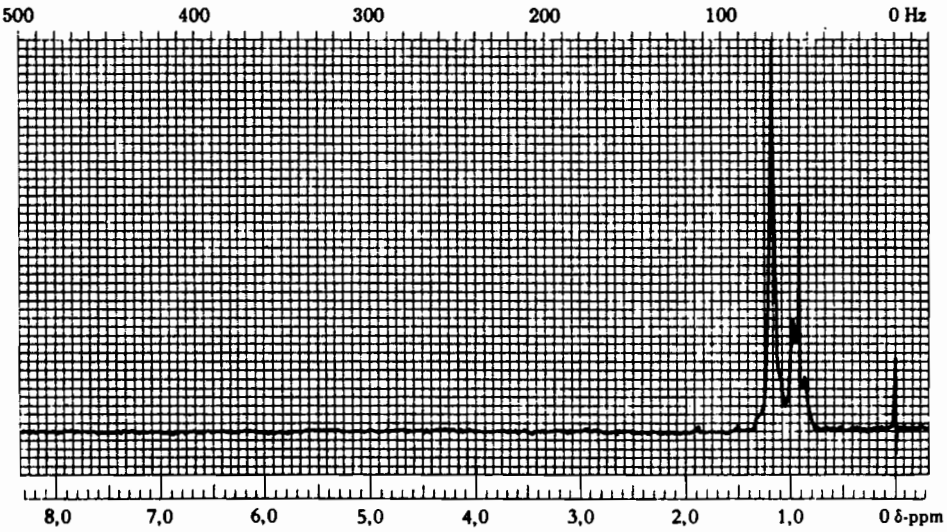


FIGURA 5-55

Espectro de RMN del problema 5-16.

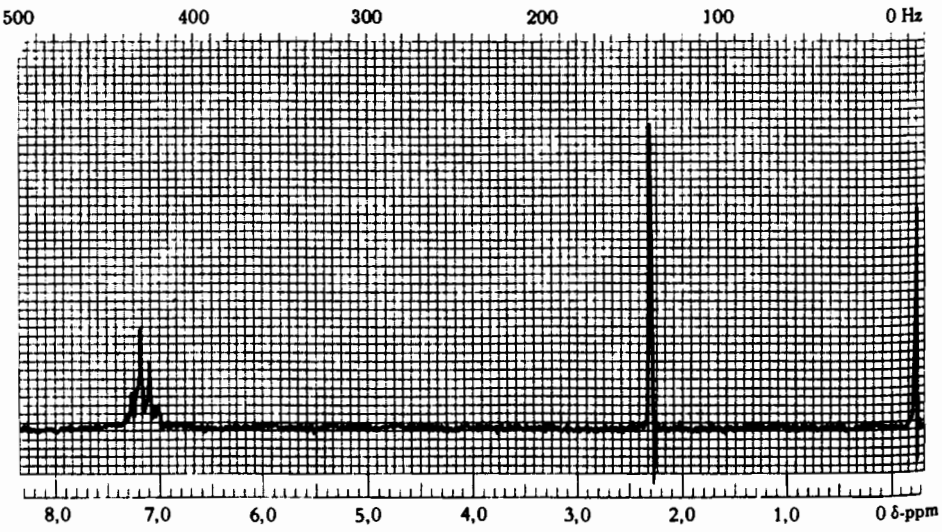


FIGURA 5-56

Espectro de RMN del problema 5-16.

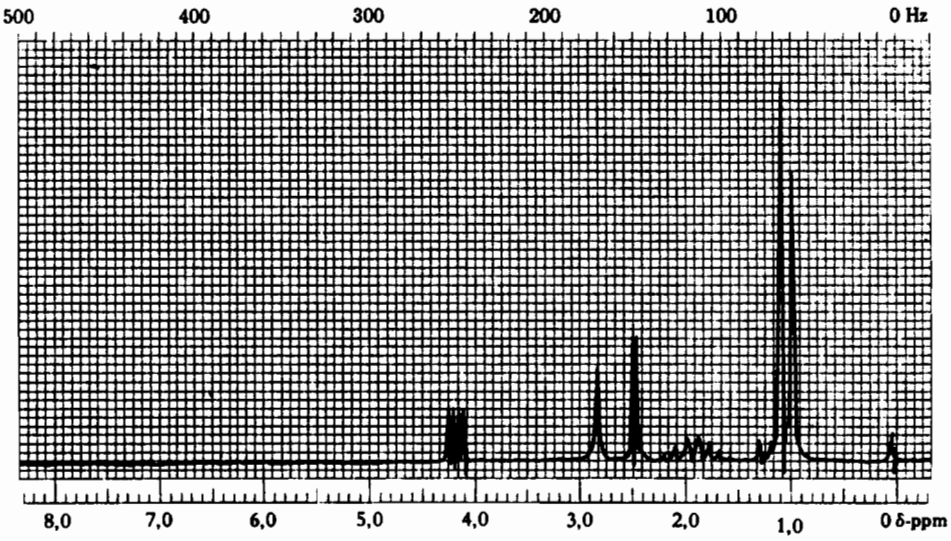


FIGURA 5-57

Espectro IR del problema 5-16.

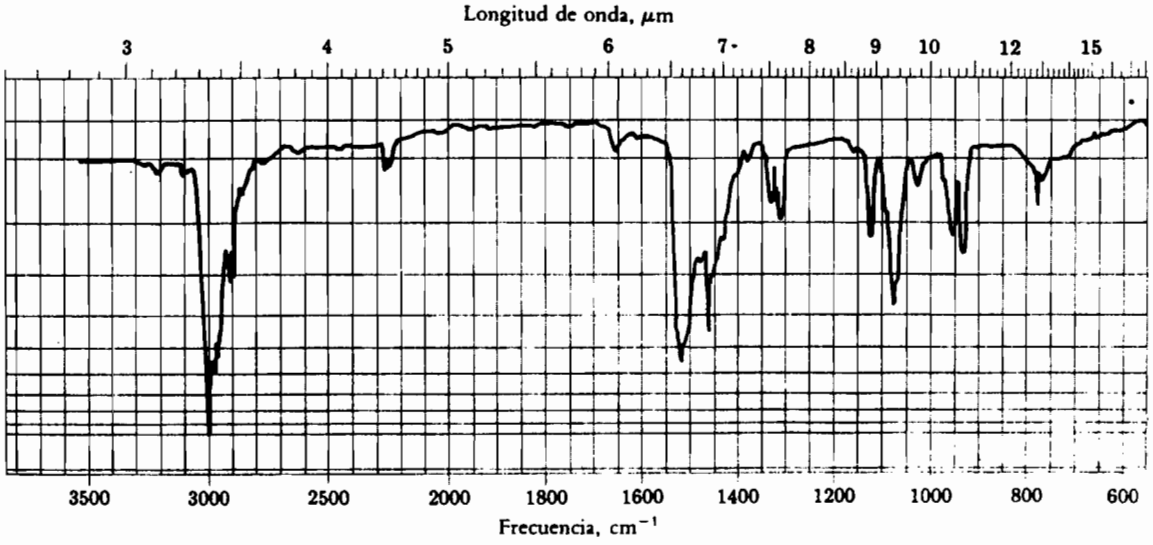


FIGURA 5-58

Espectro de RMN del problema 5-16.

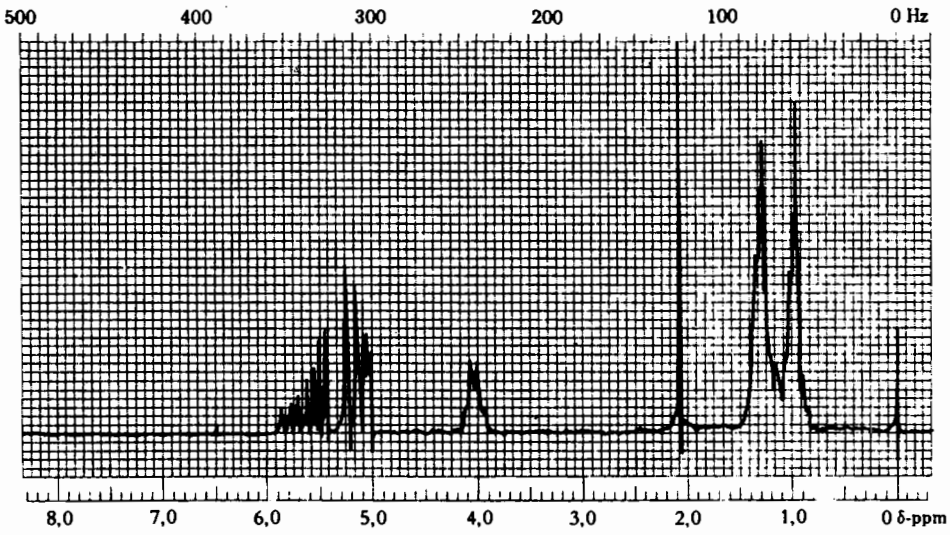


FIGURA 5-59

Espectro de RMN del problema 5-17.

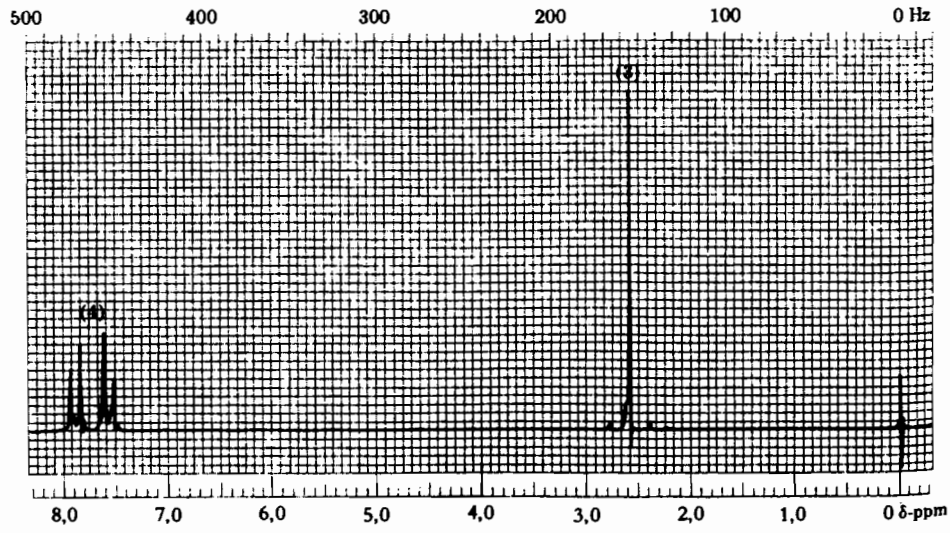
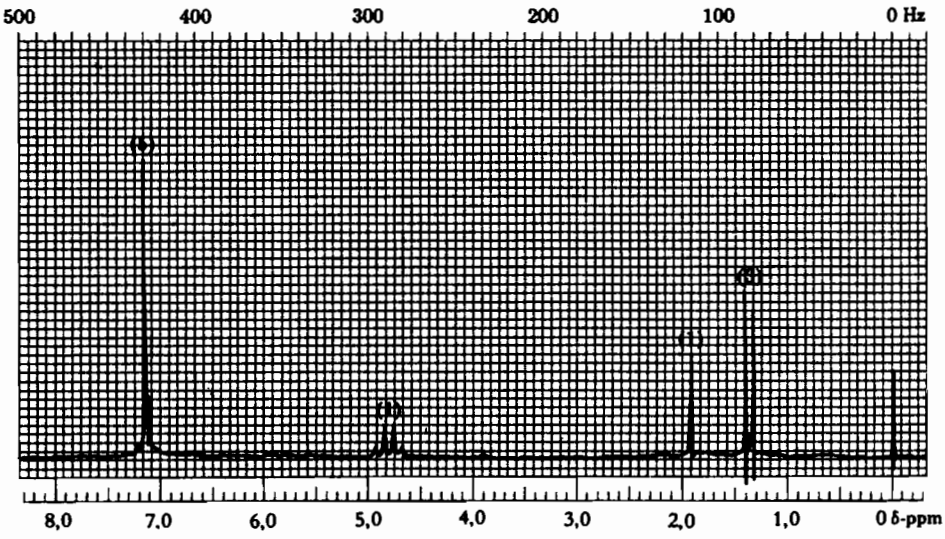
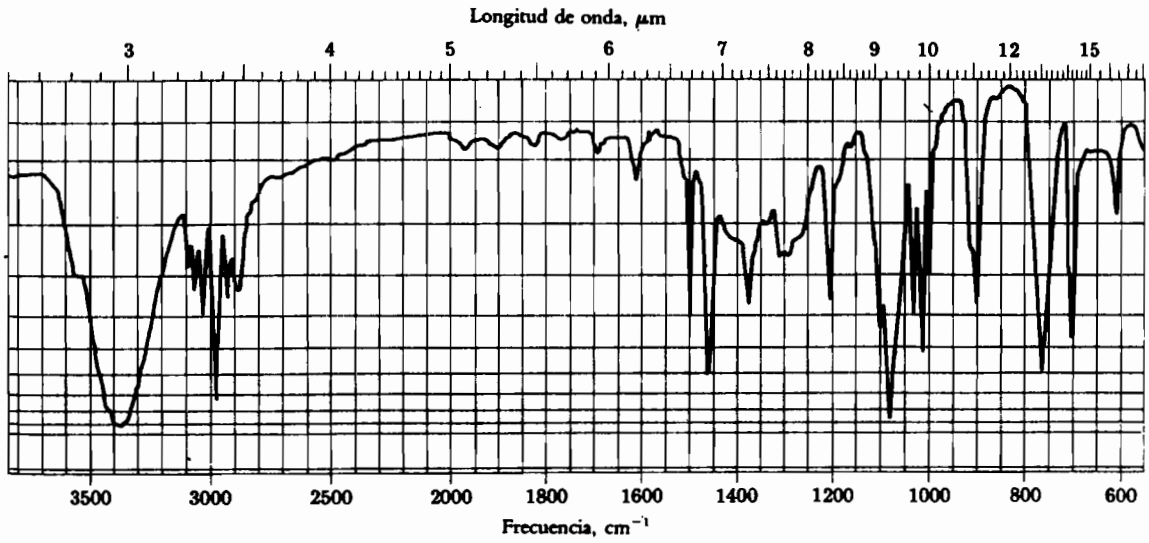


FIGURA 5-60

Espectros del compuesto *A*, problema 5-18.



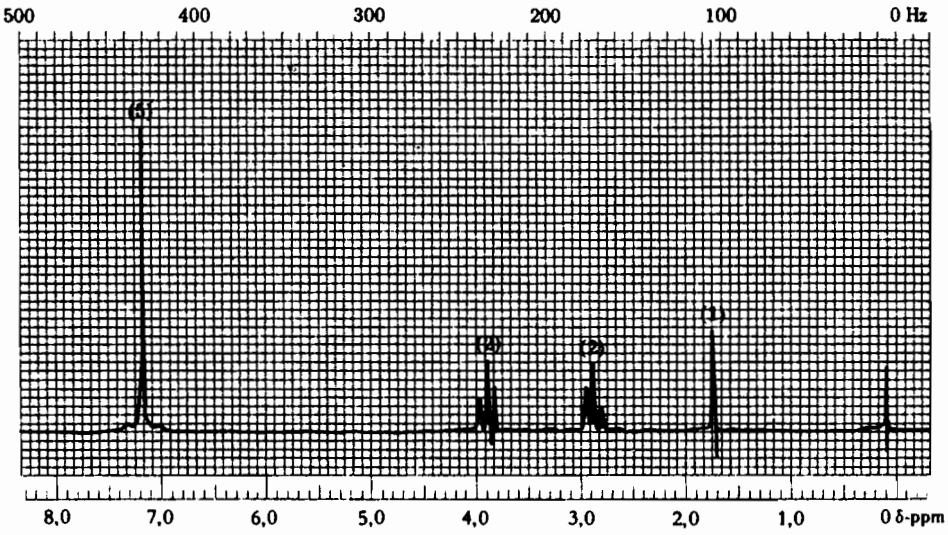
(a)



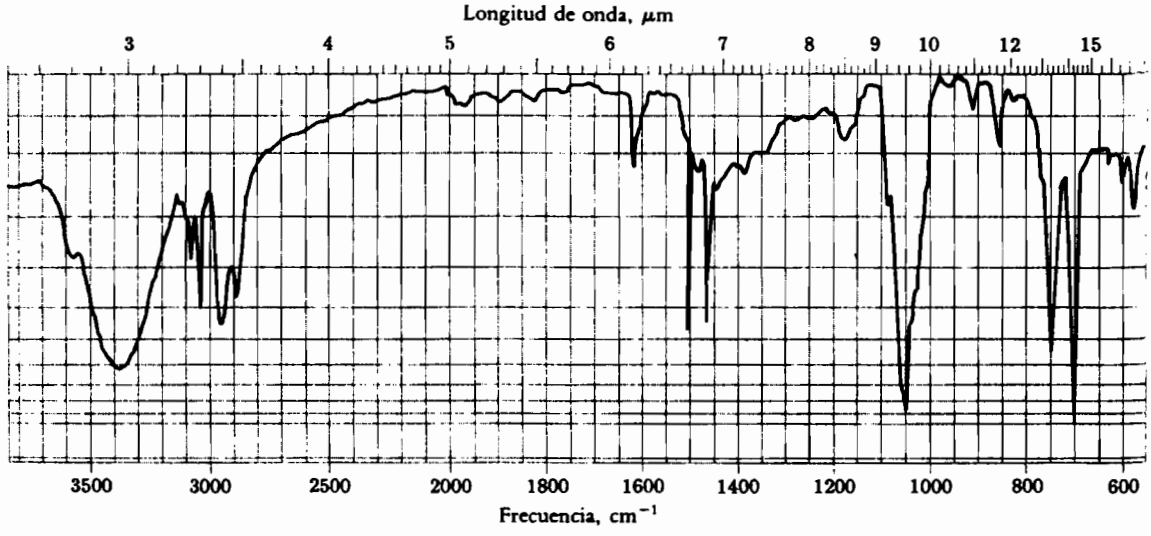
(b)

FIGURA 5-61

Espectros del compuesto *B*, problema 5-18.



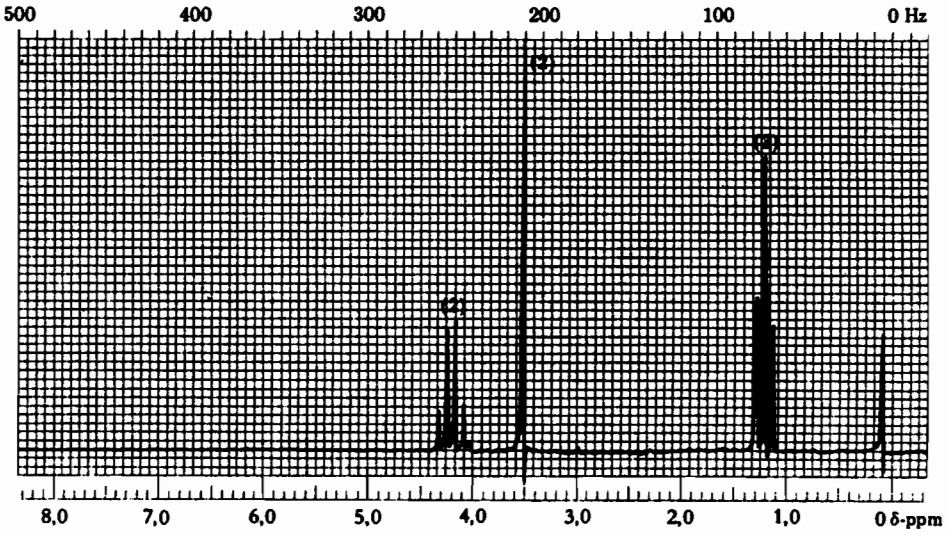
(a)



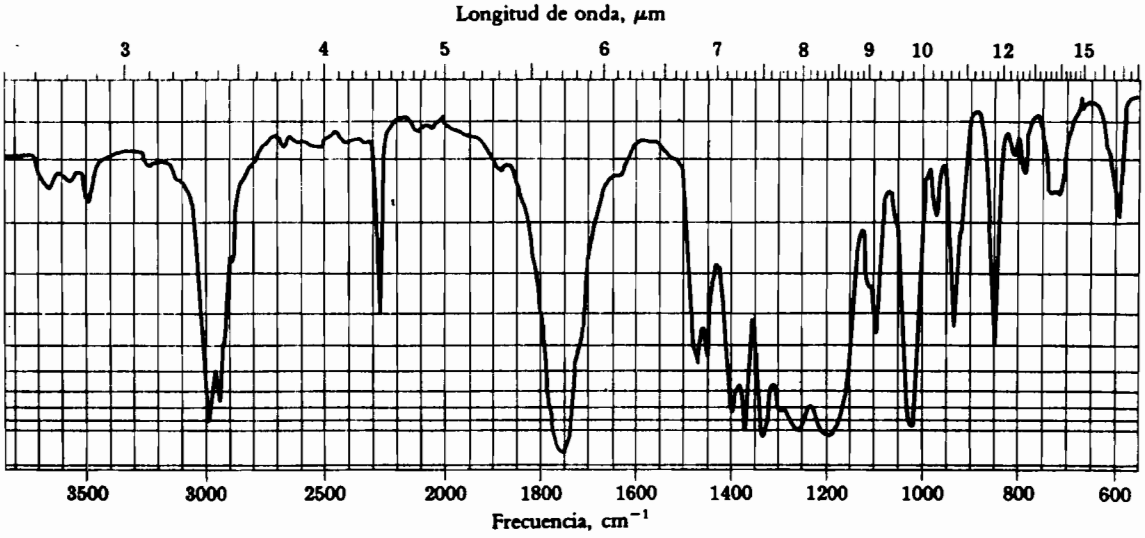
(b)

FIGURA 5-62

Espectros del problema 5-19.



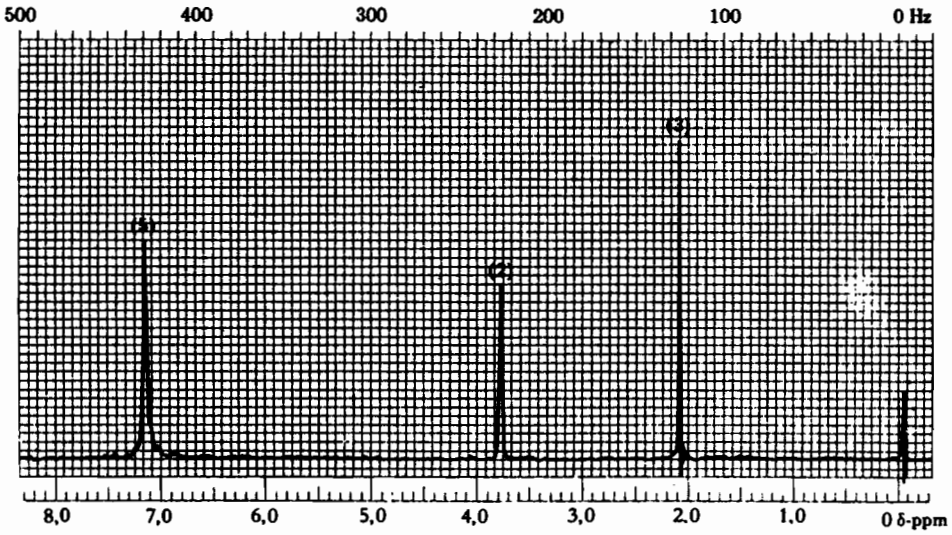
(a)



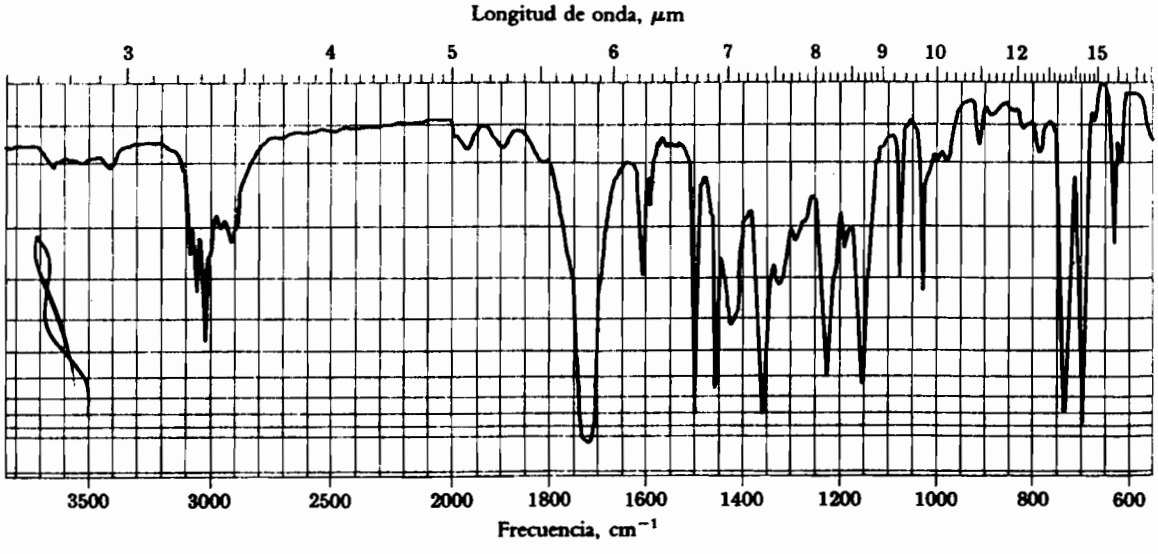
(b)

FIGURA 5-63

Espectros del problema 5-20.



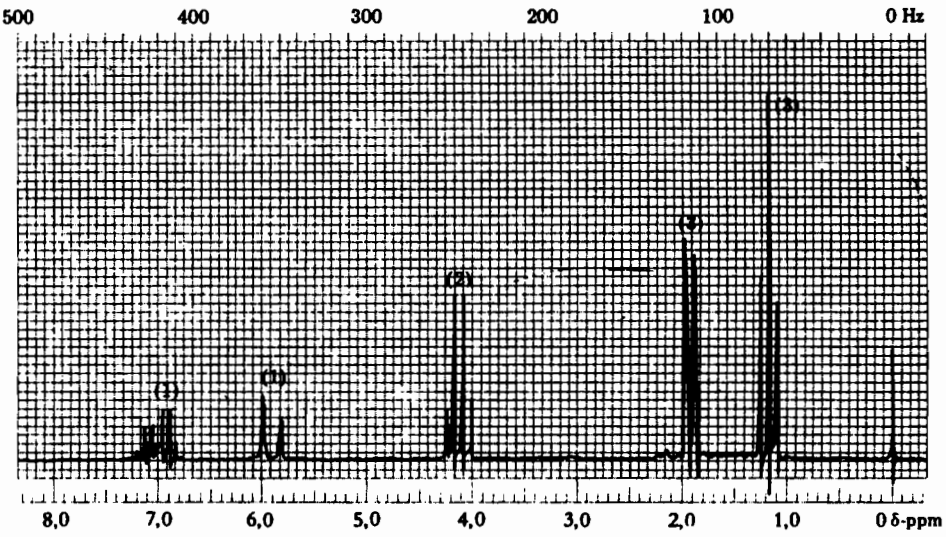
(a)



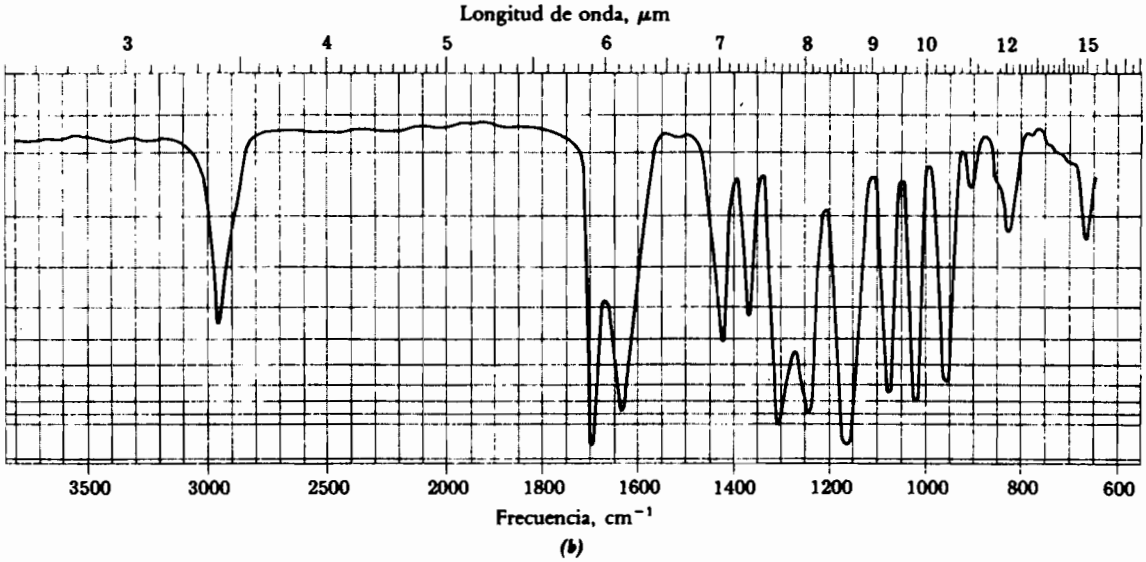
(b)

FIGURA 5-64

Espectros del problema 5-21.



(a)



(b)

FIGURA 5-65

Espectro de ^{13}C RMN del problema 5-22.

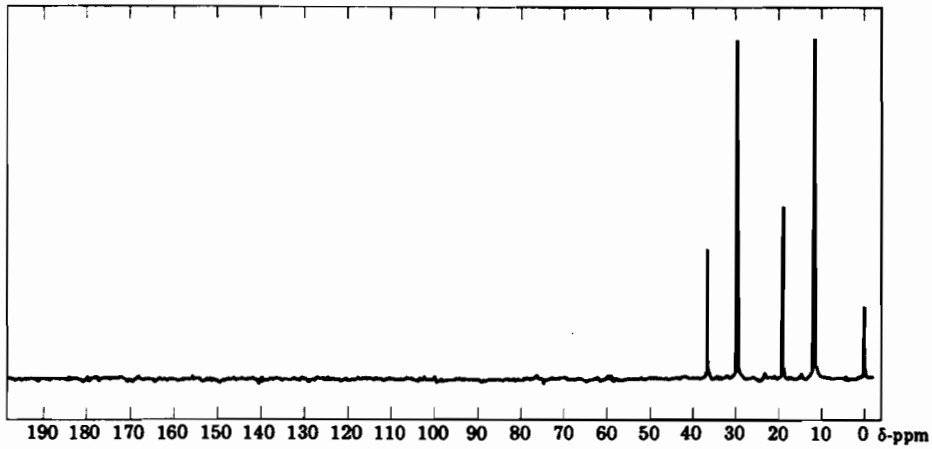


FIGURA 5-66

Espectro de ^{13}C RMN del problema 5-22.

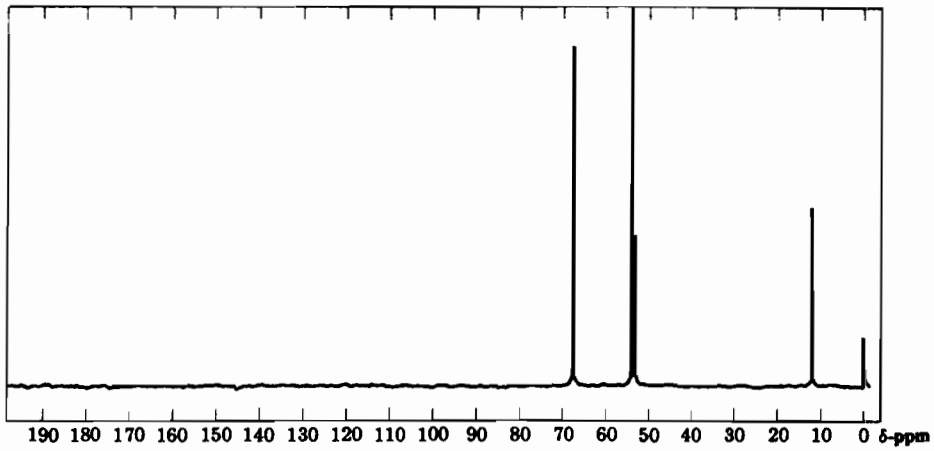


FIGURA 5-67

Espectro de ^{13}C RMN del problema 5-22.

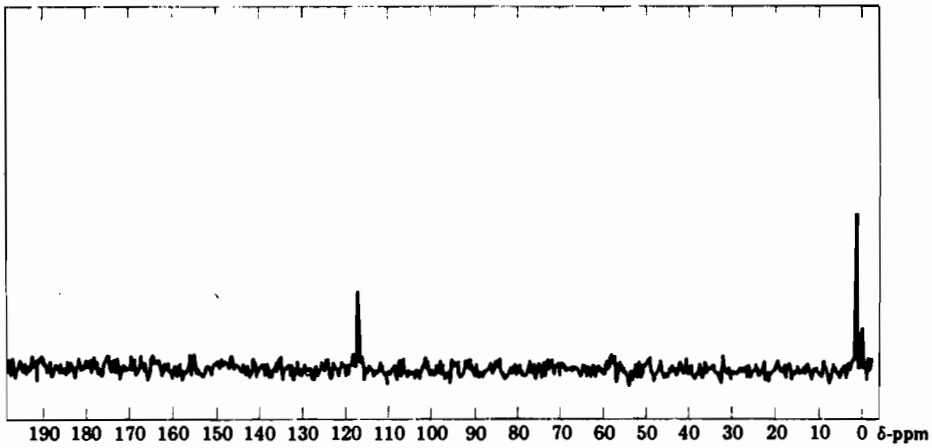


FIGURA 5-68

Espectro de ^{13}C RMN del problema 5-22.

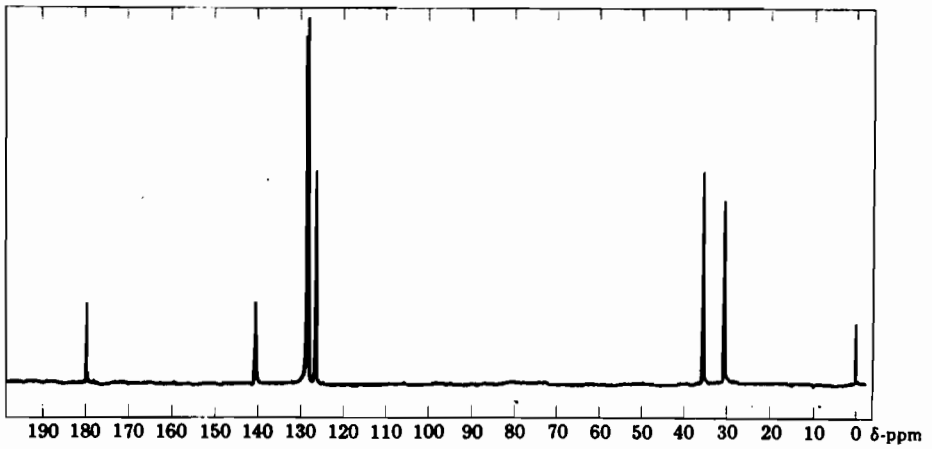


FIGURA 5-69

Espectro de ^{13}C RMN del problema 5-22.

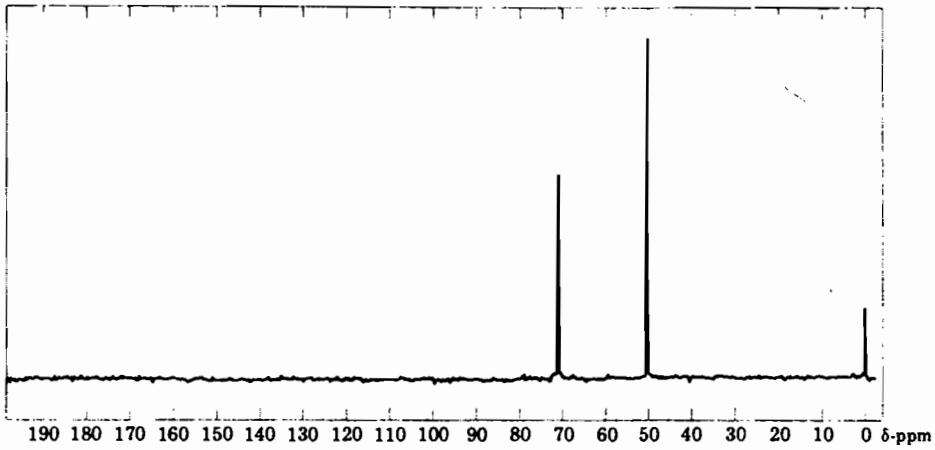
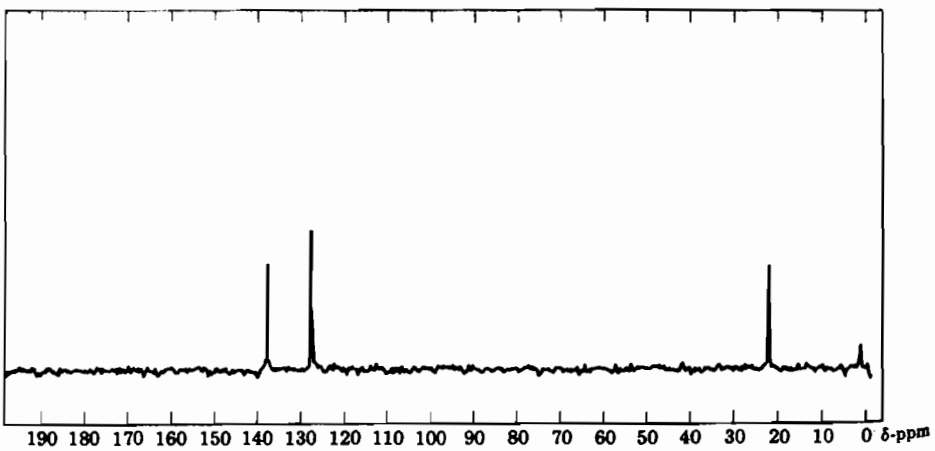


FIGURA 5-70

Espectro de ^{13}C RMN del problema 5-22.



6 ESTRUCTURA, REACTIVIDAD Y TRANSFORMACIONES ORGANICAS

6-1 ACIDOS Y BASES

A. Acidos carboxílicos y aminas. B. Escala de acidez. C. Relaciones energéticas. D. Utilización de los valores de pK_a.

6-2 EFECTOS DE LA ESTRUCTURA SOBRE LA ACIDEZ Y BASICIDAD

A. Efectos inductivos. B. Efectos estéricos. C. Efectos de resonancia.

6-3 EL METODO DE LA RESONANCIA

A. Generación de estructuras resonantes. B. Contribuciones de las estructuras resonantes. C. Resonancia frente a tautomería.

6-4 ALGUNAS CONSECUENCIAS DE LA RESONANCIA

A. Interacciones entre grupos funcionales. B. Energía de resonancia. C. Inhibición estérica de la resonancia.

6-5 VELOCIDAD Y MECANISMO DE LAS REACCIONES ORGANICAS

A. Mecanismo de reacción. B. Intermedios. C. Estados de transición. D. Variables que afectan a las velocidades de reacción. E. Cinética de las reacciones.

6-6 RESUMEN

6-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

En los cuatro primeros capítulos de este libro hemos considerado las características estructurales de las sustancias orgánicas. Hemos visto que las relaciones espaciales y las propiedades físicas son consecuencia del armazón de átomos y enlaces de que están constituidas las moléculas. Aparte del movimiento térmico que lleva a los cambios conformacionales, hemos considerado las moléculas como entidades estáticas, en el sentido de que no se formaban o rompían enlaces.

Pero esto no era más que el principio de nuestra historia. Debemos ahora preguntarnos por qué las moléculas orgánicas sufren reacciones químicas. Se trata de un problema *dinámico*.

Este capítulo sirve de transición entre la estructura y la parte dinámica. Consideraremos en él las características que hacen que un compuesto sea más reactivo que otro, cómo influye la estructura en la energía de la molécula, y, finalmente, qué es lo que conduce a las reacciones entre los compuestos.

Nuestro objetivo en este capítulo y los sucesivos es construir un cuerpo de doctrina que nos permita establecer una amplia generalización sobre las relaciones entre estructura y reactividad. El número de caminos de reacción es relativamente pequeño, y estos procesos se repiten una y otra vez en millones de reacciones orgánicas. En consecuencia, un conocimiento detallado del proceso que sigue una reacción nos será sin duda de utilidad para comprender y predecir las relaciones de reactividad de muchos otros procesos.

6-1 ACIDOS Y BASES

Todo estudiante de química general conoce bien las definiciones de ácidos y bases. En la definición de *Brönsted-Lowry:*

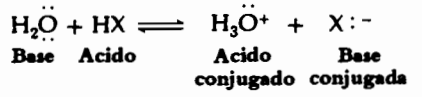
un ácido es un dador de protones;
una base es un aceptor de protones.

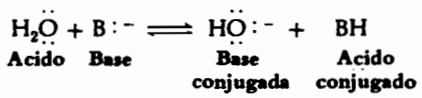
La definición de *Lewis* de ácidos y bases es más general:

un ácido es un aceptor de electrones;
una base es un dador de electrones.

Veremos que ambos sistemas de clasificar los ácidos y las bases son de utilidad en la discusión de las reacciones orgánicas.

La acidez y la basicidad son propiedades *relativas* de las moléculas. Un compuesto determinado puede ser un ácido con relación a una sustancia y una base con relación a otra. El agua constituye un buen ejemplo de dichas relaciones:





PROBLEMA 6-1 | **El metanol posee propiedades ácido-básicas similares a las del agua. Escriba ecuaciones químicas que den cuenta de la actuación del metanol como un ácido y como una base.**

PROBLEMA 6-2 | **¿Es el protón (H^+) un ácido de Brönsted, un ácido de Lewis o ambas cosas?**

La mayoría de compuestos orgánicos no son ácidos, en medio acuoso. Los enlaces C—H típicos no son fuente de protones *en relación al agua* como base. Es posible, sin embargo, arrancar protones de la mayoría de compuestos orgánicos «neutros» mediante bases suficientemente fuertes, en medios no acuosos. En esta sección veremos que puede desarrollarse y utilizarse una escala de valores de acidez como base de elección de reactivos para muchas reacciones orgánicas

A. Acidos carboxílicos y aminas

Los ácidos carboxílicos (sec. 2-2*F*) son los ácidos comunes de la química orgánica. Aunque son suficientemente ácidos para ceder protones al agua, sus constantes de disociación son pequeñas. Los ácidos carboxílicos pueden clasificarse como débiles en medio acuoso.

$$\underset{\substack{\textbf{Acido acético}\\(\text{Acido etanoico})}}{CH_3CO_2H} + H_2O \overset{K'_a}{\rightleftharpoons} CH_3CO_2^- + H_3O^+$$

$$\text{siendo } K'_a = \frac{[CH_3CO_2^-][H_3O^+]}{[CH_3CO_2H][H_2O]}$$

Como la concentración de disolvente (agua) es esencialmente constante, la *constante de disociación del ácido* (K_a), en el caso del ácido acético, puede definirse como:

$$K_a = K'_a[H_2O] = \frac{[CH_3CO_2^-][H_3O^+]}{[CH_3CO_2H]} = 1{,}76 \times 10^{-5} \ (25°)$$

La ecuación del equilibrio puede representarse de forma más general como:

$$HA + \text{disolvente} \overset{K'_a}{\rightleftharpoons} \text{disolvente}{-}H^+ + A:^-$$

$$K_a = K'_a[\text{disolvente}] = \frac{[\text{disolvente}{-}H^+][A:^-]}{[HA]}$$

La acidez de una disolución acuosa se mide normalmente por su pH, es decir, por el logaritmo negativo de la concentración de ion hidrógeno, o para decirlo de un modo más preciso, por el logaritmo negativo de la actividad del ion hidrógeno. Una solución 1*N* de ácido acético en agua posee un valor de pH de 2,4.

La escala de pH sólo tiene valor en solución acuosa. Como la mayoría de reacciones orgánicas y sus relaciones de acidez correspondientes se llevan a cabo en general en soluciones no acuosas, se ha adoptado la escala de pK_a como una medida de la acidez más apropiada. El pK_a se define como el logaritmo negativo

de la constante de disociación del ácido. En medio acuoso, el ácido acético tiene un pK_a de 4,75. Como en la escala de pH, un *valor menor de* pK_a implica que el compuesto es un *dador de protones relativamente mejor*, es decir, *un ácido más fuerte*.

PROBLEMA 6-3

a Realice los cálculos necesarios para determinar el pK_a del ácido acético, y el pH de una solución acuosa 1*N*.

b ¿Qué porcentaje de ácido acético se encontrará disociado en la solución 1*N*?

Las aminas (sec. 2-2*C*) constituyen la clase más importante de bases orgánicas. La metilamina disuelta en agua (solución 1*N*) conduce a una solución con un pH de 12,3. Aunque puede confeccionarse una escala de valores de pK_b con las constantes de equilibrio de las bases, es mucho mejor reunir la totalidad de ácidos y bases en una escala única de pK_a. En el caso de las bases, el pK_a constituye en general una medida de la acidez del ácido conjugado (la forma protonada) de las mismas. Por tanto, al *aumentar los valores de* pK_a de los ácidos conjugados, quiere decir que *aumenta la basicidad* de las bases correspondientes.

$$\underset{\text{Ion metilamonio}}{CH_3\overset{+}{N}H_3} + H_2O \overset{K'_a}{\rightleftharpoons} \underset{\substack{\text{Metilamina}\\(\text{Metanamina})}}{CH_3NH_2} + H_3O^+$$

$$K_a = K'_a[H_2O] = \frac{[CH_3NH_2][H_3O^+]}{[CH_3NH_3^+]} = 2{,}7 \times 10^{-11}\ (25^\circ) \qquad pK_a = 10{,}6$$

En solución acuosa, los valores de pK_a y pK_b están relacionados entre sí por la constante de disociación del agua.

$$K_a = \frac{10^{-14}}{K_b} \qquad pK_a = 14 - pK_b$$

PROBLEMA 6-4

a En medio acuoso, el pK_a puede obtenerse a partir del pH por medio de la expresión denominada habitualmente ecuación de *Henderson-Hasselbach:*

$$pK_a = pH + \log \frac{[\text{ácido sin disociar}]}{[\text{anión del ácido}]}$$

Deduzca dicha ecuación

b Los pK_a de los ácidos monopróticos como los ácidos carboxílicos pueden ser determinados midiendo el pH en el punto en que el ácido está neutralizado en un 50 por 100. Muestre cómo se deduce este hecho.

B. Escala de acidez

Los pK_a entre 0 y 14 pueden ser determinados de forma muy precisa en solución acuosa utilizando simples métodos de valoración y un pH-metro. Los valores de ácidos más fuertes ($pK_a < 0$) o más débiles ($pK_a > 0$) son más difíciles de determi-

Escala de valores de acidez.

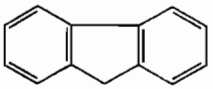
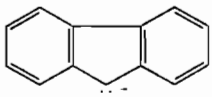
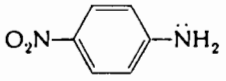
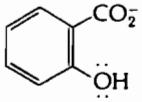
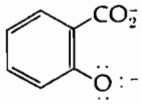
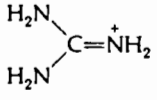
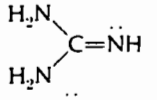
Acido	pK_a	Base conjugada
	52	
CH_3-CH_3	50	$CH_3-\ddot{C}H_2^-$
CH_4	49	$:\ddot{C}H_3^-$
$CH_2=CH_2$	44	$CH_2=\ddot{C}H^-$
	43	$C_6H_5^-$
$C_6H_5CH_3$	41	$C_6H_5\ddot{C}H_2^-$
$\ddot{N}H_3$	36	$\ddot{N}H_2^-$
$C_2H_5\ddot{N}H_2$	35	$C_2H_5\ddot{N}H^-$
$CH_2=CH-CH_3$	35	$\ddot{C}H_2=CH-\ddot{C}H_2^-$
$(C_6H_5)_3CH$	32	$(C_6H_5)_3\ddot{C}^-$
$C_6H_5\ddot{N}H_2$	27	$C_6H_5\ddot{N}H^-$
$HC\equiv CH$	25	$HC\equiv\ddot{C}^-$
	23	
CH_3COCH_3	20	$CH_3\ddot{C}OCH_2^-$
	18	
$(CH_3)_3C\ddot{O}H$	18	$(CH_3)_3\ddot{C}O:^-$
	16	
$C_2H_5\ddot{O}H$	16	$C_2H_5\ddot{O}:^-$
$H_2\ddot{O}$	15,7	$H\ddot{O}:^-$
$CH_3\ddot{O}H$	15	$CH_3\ddot{O}:^-$
$(RO_2C)_2CH_2$	13,5	$(RO_2C)_2\ddot{C}H^-$
	13,4	
	13,4	
$(NC)_2CH_2$	11,2	$(NC)_2\ddot{C}H^-$
$CH_3COCH_2CO_2R$	11	$CH_3\ddot{C}OCHCO_2R$
$C_2H_5\ddot{S}H$	10,6	$C_2H_5\ddot{S}:^-$
RNH_3^+ $R_2NH_2^+$ R_3NH^+	~ 10	$R\ddot{N}H_2$ $R_2\ddot{N}H$ $R_3\ddot{N}$

TABLA 6-1 (Continuación)

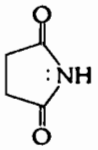
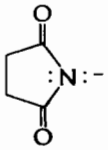
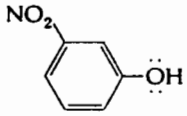
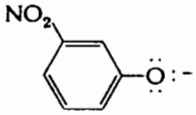
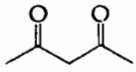
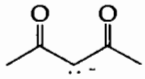
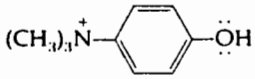
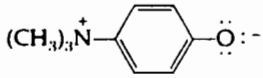
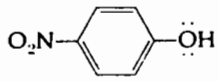
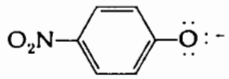
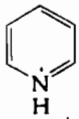
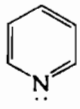
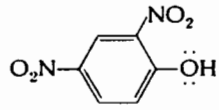
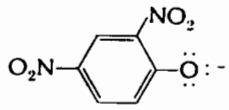
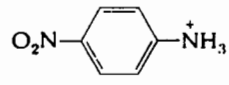
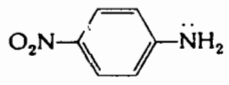
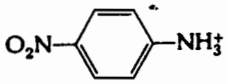
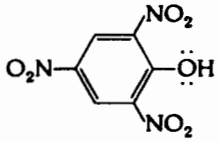
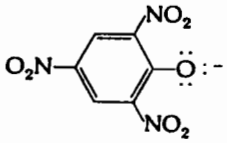
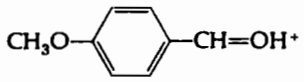
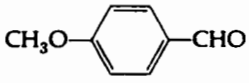
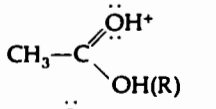
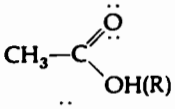
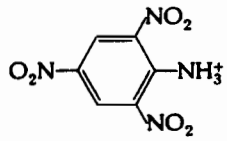
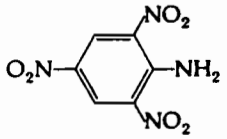
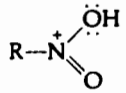
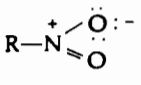
Acido	pK_a	Base conjugada
CH_3NO_2	10,2	$:CH_2NO_2$
HCO_3^-	10,2	CO_3^{2-}
C_6H_5OH	10,0	$C_6H_5O:^-$
	9,6	
	9,3	
NH_4^+	9,2	$:NH_3$
HCN	9,1	$:CN^-$
	8,8	
	8,0	
	7,2	
H_2S	7,0	$HS:^-$
H_2CO_3	6,4	HCO_3^-
$(CH_3CO)_3CH$	5,9	$(CH_3CO)_3C^-$
	5,2	
$C_6H_5NH(CH_3)_2$	5,1	$C_6H_5N(CH_3)_2$
CH_3CO_2H	4,8	$CH_3CO_2^-$
$C_6H_5NH_3$	4,6	$C_6H_5NH_2$
$C_6H_5CO_2H$	4,2	$C_6H_5CO_2^-$
	4,0	
HCO_2H	3,7	HCO_2^-
$CH_2(NO_2)_2$	3,6	$:\bar{C}H(NO_2)_2$
HNO_2	3,3	NO_2^-
HF	3,2	$:F:^-$
$ClCH_2CO_2H$	2,9	$ClCH_2CO_2^-$
	2,5	

TABLA 6-1 (Continuación)

Acido	pK_a	Base conjugada
H_3PO_4	2,2	$H_2PO_4^-$
Cl_2CHCO_2H	1,3	$Cl_2CHCO_2^-$
	1,0	
$(C_6H_5)_2\overset{+}{N}H_2$	0,8	$(C_6H_5)_2\ddot{N}H$
Cl_3CCO_2H	0,7	$Cl_3CCO_2^-$
	0,3	
CF_3CO_2H	0,2	$CF_3CO_2^-$
$CH_3CONH_3^+$	0,3	CH_3CONH_2
HNO_3	−1,4	NO_3^-
H_3O^+	−1,7	H_2O
$C_6H_5CONH_3^+$	−2	$C_6H_5CONH_2$
$CH_3\ddot{O}H_2^+$	−2,2	$CH_3\ddot{O}H$
$C_2H_5\ddot{O}H_2^+$	−2,4	$C_2H_5\ddot{O}H$
$(CH_3)_3C\ddot{O}H_2^+$	−3,8	$(CH_3)_3C\ddot{O}H$
$(CH_3)_2\ddot{O}H^+$	−3,8	$(CH_3)_2\ddot{O}$
H_2SO_4	−5,2	HSO_4^-
$(CH_3)_2SH^+$	−5,4	$(CH_3)_2S$
	−5,5	
	~ −6,0	
$C_6H_5\ddot{O}H_2^+$	−6,7	$C_6H_5\ddot{O}H$
HCl	−7,0	$:\ddot{Cl}:^-$
$(CH_3)_2C{=}\ddot{O}H^+$	−7,2	$(CH_3)_2C{=}\ddot{O}$
HBr	−9,0	$:\ddot{Br}:^-$
	−9,4	
$R{-}C{\equiv}NH^+$	~ −10	$R{-}C{\equiv}N:$
HI	−10	$:\ddot{I}:^-$
$HClO_4$	−10	ClO_4^-
	~ −11	
$SbF_5 \cdot FSO_3H$	~ −20	$SbF_5 \cdot FSO_3^-$
$HF \cdot SbF_5$	~ −25	SbF_6^-

nar. La acidez de los ácidos fuertes se determina en general en medios ácidos, y los valores se relacionan a continuación con los de la escala acuosa. La acidez de los ácidos orgánicos débiles se determina en disolventes orgánicos, y también se correlaciona con los valores en medio acuoso. De esta forma, a base de datos de diversas procedencias, se han podido reunir valiosas relaciones de valores de pK_a relativos (tabla 6-1).

Los valores de la tabla 6-1 dan cuenta de un amplio abanico de ácidos de Brönsted. Los hidrocarburos son ácidos muy débiles. Los ácidos orgánicos más fuertes son compuestos orgánicos protonados, y los más fuertes entre todos los conocidos son compuestos inorgánicos.

Otra interesante generalización es que, en una serie de compuestos de esqueleto carbonado similar, los alcoholes son más ácidos que las aminas, y los hidrocarburos son los menos ácidos. Por ejemplo, el etanol tiene un pK_a de 16, la etilamina de 35, y el etano de 50. La diferencia estriba en que cada grupo lleva su protón unido a un átomo diferente. Las diferencias pueden atribuirse, en parte, a la electronegatividad (sec. 1-4) del átomo sobre el que está unido el protón ácido. Cuanto más electronegativo sea, más fuertemente retendrá sus electrones, y más estable será la base conjugada.

La naturaleza del medio de reacción influye sobre la disociación de los ácidos y las bases, así como sobre el curso de otros tipos de reacciones. El agua es un medio favorable para el proceso de ionización, porque tiene una constante dieléctrica elevada y gran capacidad para solvatar aniones y cationes. Otro componente favorable del proceso de ionización, desde el punto de vista energético, es el enlace de hidrógeno (sec. 2-2*A*) entre el agua o los alcoholes y muchas bases conjugadas. En cambio, los hidrocarburos no polares son un medio muy pobre para la disociación de los ácidos. Los datos de la tabla 6-2 ilustran el efecto del disolvente sobre la disociación del ácido acético.

TABLA 6-2

Efecto del disolvente sobre la disociación del ácido acético a 25°.

Disolvente	K_a	pK_a
Agua	$1{,}76 \times 10^{-5}$	4,8
20% dioxane-80% water	$5{,}11 \times 10^{-6}$	5,3
45 % Dioxano-55 % Agua	$4{,}93 \times 10^{-7}$	6,3
70 % Dioxano-30 % Agua	$4{,}78 \times 10^{-9}$	8,3
82 % Dioxano-18 % Agua	$7{,}24 \times 10^{-11}$	10,1
10 % Metanol-90 % Agua	$1{,}25 \times 10^{-5}$	4,9
20 % Metanol-80 % Agua	$8{,}34 \times 10^{-6}$	5,1
Benceno	Demasiado pequeña para ser medida	

Los ácidos de Lewis como el trifluoruro de boro, o el cloruro de aluminio, son catalizadores ácidos de la mayor importancia en algunas reacciones orgánicas. Desgraciadamente, es difícil medir cuantitativamente la acidez relativa de estos ácidos. Un orden aproximado es

BF_3	>	$AlCl_3$	>	$FeCl_3$	>	$SbCl_3$	>	$ZnCl_2$	>	$HgCl_2$
Trifluoruro de boro		**Cloruro de aluminio**		**Cloruro férrico**		**Cloruro de antimonio**		**Cloruro de cinc**		**Cloruro mercúrico**

C. Relaciones energéticas

Cuando una reacción química alcanza el equilibrio, la posición del mismo refleja las energías relativas de reactivos y productos. La *constante de equilibrio* K se relaciona con la *diferencia de energía libre estándar* $\Delta G°$ entre los productos y los reactivos, a través de la ecuación

$$\Delta G° = -RT \ln K$$

en donde $R = 1{,}99 \times 10^{-3}$ kcal/mol-K ($8{,}31 \times 10^{-3}$ kJ/mol-K)
T = temperatura, K
$K = \dfrac{[\text{productos}]}{[\text{reactivos}]}$

A partir del valor de la constante de equilibrio de ácido acético ($1{,}76 \times 10^{-5}$) podemos deducir que la energía libre estándar de su disociación en agua a 298 K (25° C) es 6,5 kcal/mol (27,1 kJ/mol). *Los reactivos son de menor energía que los productos* ($\Delta G° > 0$; $K < 1$), y la reacción se dice que es *endergónica*. En una *reacción exergónica, los productos son de menor energía que los reactivos* ($\Delta G° < 0$; $K > 1$). En la figura 6-1 se pueden ver las relaciones de energía libre para la disociación del ácido acético.

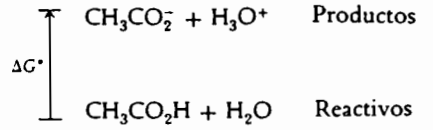
Dos importantes parámetros termodinámicos contribuyen a la diferencia de energía libre y, por tanto, a la posición del equilibrio. La *entalpia*, $\Delta H°$, o calor de reacción, que está relacionada con las diferencias en las energías de enlace (sección 3-5*A*) entre los productos y los reactivos. La *entropía*, $\Delta S°$, es una medida de las diferencias de libertad de movimiento entre las moléculas de los productos y los reactivos. *Un valor más positivo de la entropía indica un aumento del grado de libertad al transformarse los reactivos en productos*. La expresión que relaciona entre sí dichos parámetros es

$$\Delta G° = \Delta H° - T\Delta S°$$

El valor de la entalpia, en la mayoría de reacciones orgánicas, es en general mucho mayor que el del término $T\Delta S°$ y, por tanto, su contribución a la diferencia de energía libre es más importante. En consecuencia, es frecuente hablar de reacciones refiriéndonos a $\Delta H°$, es decir, como exotérmicas ($\Delta H° < 0$) o endotérmicas ($\Delta H° > 0$). Cuando $\Delta H° \approx T\Delta S°$, situación que ocurre con

FIGURA 6-1

Energías libres relativas de reactivos y productos en la disociación del ácido acético en agua.



frecuencia en sistemas biológicos, casi siempre se utilizan los términos «exergónico» y «endergónico».

Aunque para la disociación de la mayoría de ácidos carboxílicos la posición del equilibrio favorece a los reactivos, la transferencia de protón es muy rápida. *La diferencia de energía libre gobierna la posición del equilibrio, pero no la velocidad a la que el equilibrio es establecido* (sec. 6-5).

Diferencias relativamente pequeñas en energía libre conducen, sin embargo, a cambios muy notables en la posición del equilibrio. Una diferencia de tan sólo 3 kcal/mol (12 kJ/mol) entre los productos y los reactivos equivale a más de un 99 por 100 de producto o de reactivo en el equilibrio (tabla 6-3).

Cuando se utiliza una serie de datos como los de la tabla 6-1, es importante recordar que los valores de pK_a reflejan diferencias de estabilidades *relativas* entre los ácidos y sus bases conjugadas. La acidez es sólo una medida de la diferencia de energía libre estándar entre un ácido y su base conjugada. (Como cada apartado de la lista se relaciona con el agua como referencia, las contribuciones del H_3O^+ y del H_2O a $\Delta G°$ se anulan mutuamente). En la sección 6-2 veremos cómo los efectos de la estructura pueden variar las diferencias relativas de energía y en consecuencia los valores de pK_a.

PROBLEMA 6-5

Dibuje un esquema que represente las energías relativas de los productos y de los reactivos en cada uno de los siguientes apartados:

a La reacción entre el ácido clorhídrico y el agua ($K_a \approx 10^7$).

b La reacción entre el ácido trifluoroacético y el agua ($K_a \approx 1$).

$$CF_3CO_2H + H_2O \quad CF_3CO_2^- + H_3O^+$$

c La reacción entre el fenol y el agua ($K_a \approx 10^{-10}$).

$$C_6H_5OH + H_2O \quad C_6H_5O^- + H_3O^+$$

TABLA 6-3

Relación entre la concentración relativa y la energía libre en el caso de equilibrios simples (A $\overset{K}{=\!=}$ B) a 25°.

Población en el equilibrio			$\Delta G°$	
Reactivo A, %	Reactivo B, %	K	kcal/mol	(kJ/mol)
99	1	0,01	2,72	(11,37)
90	10	0,11	1,30	(5,43)
75	25	0,33	0,65	(2,72)
50	50	1,00	0	(0)
25	75	3,00	−0,65	(−2,72)
10	90	9,00	−1,30	(−5,43)
1	99	99,00	−2,72	(−11,37)
0,1	99,9	999,00	−4,09	(−17,1)
0,01	99,99	9999,00	−5,46	(−22,82)

D. Utilización de los valores de pK_a

Muchas reacciones orgánicas se inician con un paso que implica, bien una protonación, bien una desprotonación de un reactivo, es decir, un proceso ácido-base. Los valores de pK_a (tabla 6-1) pueden utilizarse para elegir los reactivos ácidos o básicos apropiados. Debemos recordar que los ácidos más fuertes dan lugar a las bases conjugadas más débiles. En la tabla 6-4 se indican las relaciones de acidez y basicidad de algunos reactivos comunes.

A menudo un reactivo ácido o básico adecuado será capaz de transformarse en su ácido o base conjugados mediante un proceso energéticamente favorable (exergónico). Como ejemplo de elección de reactivo en función de los pK_a, considere-

TABLA 6-4

Reactivos ácidos y básicos utilizados habitualmente para iniciar reacciones orgánicas.

Basicidad decreciente	Bases	Acidez decreciente	Acidos
↓	NaH	↓	$FSO_3H \cdot SbF_5$
	t-BuLi		CF_3SO_3H
	n-BuLi		FSO_3H
	$LiNEt_2$		HBF_4
	$NaNH_2$		H_2SO_4
	$(C_6H_5)_3CNa$		BF_3
	$KOC(CH_3)_3$		$C_6H_5SO_3H$
	$NaOC_2H_5$		HCl
	NaOH		CF_3CO_2H
	Et_3N		CH_3CO_2H
	Piridina		
	CH_3CO_2Na		

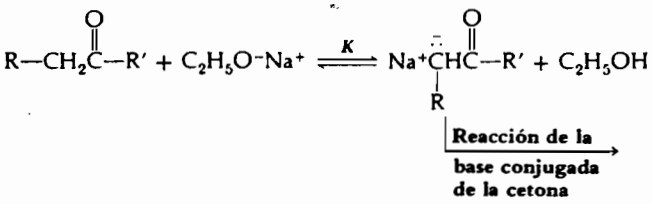
mos la reacción de una cetona en cuya primera etapa sea necesario arrancar mediante una base un protón vecino a un grupo carbonilo (sec. 7-6).

$$R{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R' + B:^- \rightleftharpoons R{-}\overset{\cdot\cdot}{C}H\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}R' + BH$$

El valor del pK_a de una cetona normal es alrededor de 20. Una base débil como el bicarbonato (pK_a = 10) conducirá a una cantidad muy pequeña del anión requerido. La diferencia entre los valores de pK_a, 20 − 10 = 10 indica que la constante de equilibrio de esta reacción es tan sólo de 10^{-10}. Una base fuerte como el amiduro (NH_2^-), la base conjugada del amoniaco (pK_a = 36), convertirá por el contrario prácticamente toda la cetona en el anión deseado.

Un reactivo muy común utilizado en este tipo de procesos promovidos por base es el etóxido sódico ($C_2H_5O^-Na^+$), la sal de la base conjugada del etanol (pK_a = 16). Aunque la constante de equilibrio para una mezcla equimolar de cetona y etóxido sódico es sólo 10^{-4}, la reacción ácido-base es muy rápida. La base

conjugada de la cetona se va formando tan deprisa como se necesita en la reacción siguiente del proceso.



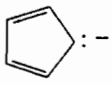
PROBLEMA 6-6 **Dé una lista de los valores de pK_a de los ácidos a partir de los cuales se han derivado las bases de la tabla 6-4.**

PROBLEMA 6-7 **Complete las siguientes reacciones de equilibrio ácido-base y establezca las constantes de equilibrio. ¿Qué reacciones tendrán lugar de un modo prácticamente completo (> 99 % de productos)?**

a $C_2H_5NH_2 + CH_3CO_2H$

b $CH_3O^- + CH_3COCH_2CO_2CH_3$

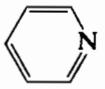
c $CO_3^{2-} + HCN$

d $CH_3NO_2 +$ 

e $HC{\equiv}CH + NH_2^-$

f $HCO_3^- + HCO_2H$

g $Cl_2CHCO_2H + C_6H_5NH_2$

h $C_6H_5OH +$ 

6-2 EFECTOS DE LA ESTRUCTURA SOBRE LA ACIDEZ Y BASICIDAD

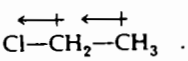
Ya hemos visto que los grupos funcionales constituyen la primera causa que controla las propiedades físicas de los compuestos (sec. 2-2). También responden de las principales características de reactividad de los compuestos orgánicos. De la misma forma que todos los ácidos carboxílicos no tienen el mismo pK_a, tampoco todas las aminas tienen la misma basicidad.

Una observación de gran importancia en química es que las posiciones de los equilibrios ácido-base y las velocidades de las reacciones pueden depender en gran manera de la naturaleza y disposición de los átomos unidos a los grupos funcionales. Los efectos estructurales sobre la reactividad pueden en general dividirse en tres categorías: *efectos inductivos* (o electrostáticos), *efectos estéricos* y *efectos de resonancia* (o conjugación). Veamos cómo influyen estos parámetros sobre la acidez y basicidad de las moléculas orgánicas.

A. Efectos inductivos

La polarización de un enlace por influencia de un enlace adyacente polar o por un grupo se conoce como *efecto inductivo*. Dicho efecto puede derivar de la presencia en la molécula de cargas formales o de dipolos. Por ejemplo, el átomo de cloro

electronegativo del cloroetano atrae la densidad electrónica del carbono al que está unido, creando un dipolo permanente. El dipolo carbono-cloro influye sobre el átomo de carbono vecino mediante un efecto inductivo electrón-atrayente. Los efectos inductivos máximos se ejercen sobre los enlaces vecinos y disminuyen rápidamente al aumentar la distancia entre los grupos que interaccionan.



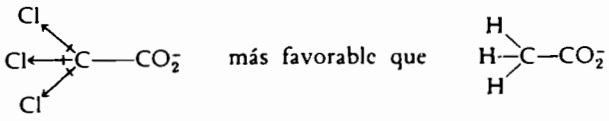
Cloroetano

En la tabla 6-5 podemos ver la influencia de los efectos inductivos debidos a la electronegatividad de los átomos sobre la acidez de algunos ácidos carboxílicos. Destaquemos que un átomo de yodo incrementa la acidez del ácido acético en un factor de 50. Del mismo modo, el ácido cloroacético, el tricloroacético y el trifluoroacético son respectivamente 100, 10.000 y 100.000 veces más ácidos que el ácido acético. Los pK_a de los ácidos 2-, 3- y 4-clorobutanoicos ilustran cómo dichos efectos inductivos decrecen con la distancia entre los grupos en interacción.

Sabemos que las diferencias de pK_a reflejan las diferencias de energía entre los ácidos y sus bases conjugadas. ¿Cómo cambian entonces los halógenos las diferencias de energía aumentando la acidez de los ácidos carboxílicos?

Para interpretar los efectos inductivos hay que referirse a interacciones dipolo-dipolo y carga-dipolo. Una imagen cualitativa del papel de los efectos inductivos sobre la acidez puede obtenerse aceptando que los grupos *electrón-atrayentes* estabilizan la carga negativa del anión carboxilato.

Consideremos el caso del ácido tricloroacético. Los extremos positivos de los dipolos carbono-cloro interaccionan electrostáticamente de forma favorable con la carga negativa del carboxilato vecino.



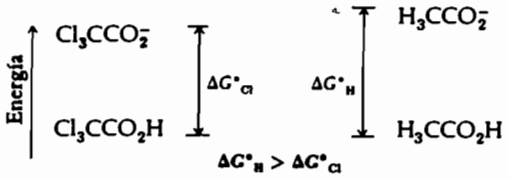
En consecuencia, el tricloroacetato es más estable con relación al ácido tricloroacético que el acetato con relación al acético (fig. 6-2).

TABLA 6-5

Efectos inductivos de los halógenos sobre la acidez.

Acido	Estructura	pK_a(H_2O) a 25°
Acético	CH_3CO_2H	4,76
Yodoacético	ICH_2CO_2H	3,12
Cloroacético	$ClCH_2CO_2H$	2,85
2-Clorobutanoico	$CH_3CH_2CHClCO_2H$	2,86
3-Clorobutanoico	$CH_3CHClCH_2CO_2H$	4,05
4-Clorobutanoico	$ClCH_2CH_2CH_2CO_2H$	4.52
Tricloroacético	Cl_3CCO_2H	0,7
Trifluoroacético	F_3CCO_2H	0,23

FIGURA 6-2



Energías relativas de la disociación del ácido acético y del ácido tricloroacético (a efectos comparativos, la energía de los ácidos se supone arbitrariamente que es la misma).

PROBLEMA 6-8 **Otra forma de explicar la mayor acidez del ácido tricloroacético con relación al acético es suponer que las diferencias de energía tienen lugar tanto en los ácidos como en las bases conjugadas. Aceptando que las interacciones entre los doplos C – Cl y el grupo – CO_2H sean energéticamente desfavorables, represente un diagrama de energía de los resultados experimentales, que sea consistente con esta explicación.**

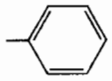
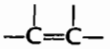
PROBLEMA 6-9 **Explique las diferencias en magnitud de los efectos del yodo, cloro y flúor sobre la acidez del ácido acético.**

Los átomos de halógeno no son más que uno de los muchos grupos electrón-atrayentes que se encuentran en los compuestos orgánicos. Con la excepción de los átomos metálicos de los compuestos organometálicos, la mayoría de hetero-átomos presentes en los compuestos orgánicos son más electronegativos que el carbono, y por ello poseen un efecto inductivo electrón-atrayente. Los grupos cargados positivamente, y la mayor parte de grupos insaturados, caen también dentro de esta categoría.

Los efectos inductivos electrón-dadores requieren que los sustituyentes lleven una carga negativa, o posean un dipolo con su extremo negativo dirigido hacia el

TABLA 6-6

Efectos inductivos de diversos grupos.

Electrón-dadores	Electrón-atrayentes		
$-O^-$	$-F$	$-CO_2H$	
$-CH_3$	$-Cl$	$-CO_2R$	
$-CO_2^-$	$-Br$		
	$-I$	$-C\equiv N$	
	$-OR$	$-NO_2$	
	$-OH$	$-SO_2-$	
			
	$-SR$		
	$-SH$	$-C\equiv C-$	

centro de reacción. Estos casos son raros. Los grupos alquilo se suelen clasificar como grupos débilmente electrón-dadores, aunque existe considerable evidencia de que su efecto puede ser tanto electrón-dador como atractor, en relación con el átomo de hidrógeno. En la tabla 6-6 se recogen los efectos inductivos de algunos grupos.

PROBLEMA 6-10 **La acidez del 2,2,2-trifluoroetanol (pK_a = 12,4) es unas 1.000 veces mayor que la del etanol (pK_a = 16,0). Proponga una explicación de esta diferencia, y represente diagramas de energía relativos a ambos casos para ilustrar el efecto.**

PROBLEMA 6-11 **El efecto inductivo electrón-atrayente de los grupos alquenilo y alquinilo ha sido atribuido a la hibridación del carbono insaturado con respecto a la del carbono saturado. Discuta la base racional de esta idea.**

Los valores de pK_a de los ácidos dicarboxílicos ilustran el efecto de dos grupos con dipolos opuestos sobre la acidez. La ionización del primer protón está favorecida por la influencia de un grupo carboxilo electrón-atrayente sobre el otro. Sin embargo, la disociación del segundo protón conduciría a una repulsión desfavorable, al quedar las cargas del dianión resultante demasiado cercanas entre sí. Por ello, la segunda constante de ionización es en general menor que la de un ácido monocarboxílico (tabla 6-7). (El segundo pK_a del ácido oxálico es menor que el pK_a del ácido acético. No se ha dado todavía una explicación simple para esta aparente anomalía.)

PROBLEMA 6-12 **Justifique los diferentes valores de pK_a del ácido fosfórico (H_3PO_4): pK_{a1} = 2,1, pK_{a2} = 7,2 y pK_{a3} = 12,7.**

PROBLEMA 6-13 **Explique los valores relativos de los pK_{a1} y pK_{a2} de los ácidos maleico y fumárico.**

PROBLEMA 6-14 **A un pH de aproximadamente 5, el aminoácido glicina ($H_2NCH_2CO_2H$) existe en solución acuosa como sal interna (zwitterion). Proponga una estructura para el zwitterion de la glicina.**

TABLA 6-7

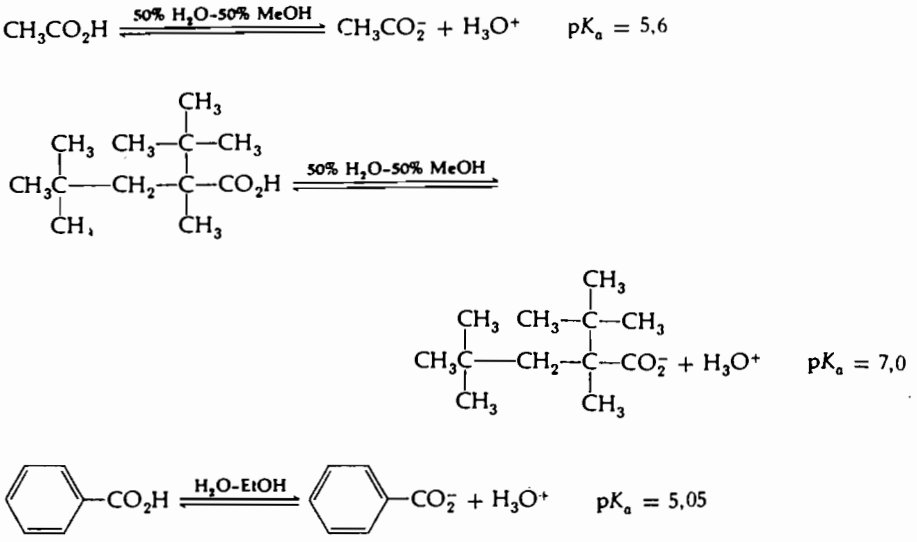
Constantes de acidez de ácidos dicarboxílicos.

Nombre	Estructura	pK_{a1}	pK_{a2}
Oxálico	HO_2CCO_2H	1,23	4,19
Malónico	$HO_2CCH_2CO_2H$	2,83	5,69
Succínico	$HO_2C(CH_2)_2CO_2H$	4,16	5,61
Glutárico	$HO_2C(CH_2)_3CO_2H$	4,34	5,41
Maleico	Z-$HO_2CCH{=}CHCO_2H$	1,83	6,07
Fumárico	E-$HO_2CCH{=}CHCO_2H$	3,03	4,44

PROBLEMA 6-15 | **Nombre cada uno de los ácidos dicarboxílicos de la tabla 6-7 mediante el sistema de IUPAC.**

B. Efectos estéricos

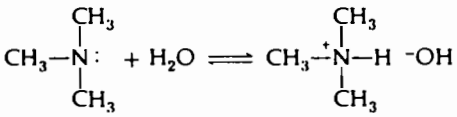
Los efectos estructurales que proceden de interacciones especiales entre los grupos se denominan *efectos estéricos*. Hemos visto anteriormente que las repulsiones no debidas a enlace, tanto de tipo electrónico como estérico, pueden controlar la conformación de las moléculas (sec. 4-2*B*). Los efectos estéricos también pueden jugar un importante papel en la acidez. *El impedimento estérico a la solvatación* causado por el tamaño del ácido o del disolvente puede inhibir la estabilización de la base conjugada por parte del disolvente (sec. 6-1*B*) y en consecuencia disminuir la acidez.



Las aminas muestran un efecto similar en cuanto a la inhibición estérica de la solvatación. El orden de basicidad en agua de las metilaminas es

$$(CH_3)_2\ddot{N}H > CH_3\ddot{N}H_2 > (CH_3)_3\ddot{N}$$

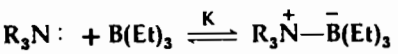
En esta serie, la estabilización por el disolvente es más importante en el caso de los ácidos conjugados que en el caso de las aminas. El ion trimetilamonio es el más impedido estéricamente, y por ello su estabilización por el disolvente es menos eficaz.



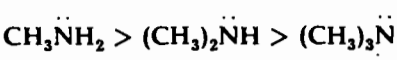
En fase gaseosa o medios no acuosos, el efecto inductivo electrón-dador del grupo metilo (sec. 6-2*A*) hace que la trimetilamina sea la más básica de todas las metilaminas frente al protón.

PROBLEMA 6-16 **Cuando se determinan en fase gaseosa las constantes de acidez del alcohol *terc*-butílico y del metanol, se encuentra que el alcohol terciario es un ácido más fuerte. Este resultado es opuesto al observado en medio acuoso. Tenga en cuenta los efectos de solvatación para explicar estos resultados distintos.**

PROBLEMA 6-17 **Cuando se utiliza el ácido de Lewis trietilborano para medir las basicidades relativas de las metilaminas, de acuerdo con la ecuación**

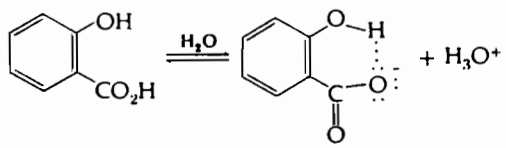


el orden de basicidad observado es



Proponga una explicación para dicho orden, comparando con las basicidades frente al protón de las aminas en fase gaseosa.

El *enlace de hidrógeno intramolecular* también puede influir sobre la acidez. El grupo carboxílico del ácido *o*-hidroxibenzoico (ácido salicílico) es unas 40 veces más ácido que el del ácido *p*-hidroxibenzoico. En el caso del isómero orto, el grupo hidroxilo se halla en una posición favorable para estabilizar la base conjugada mediante un enlace de hidrógeno

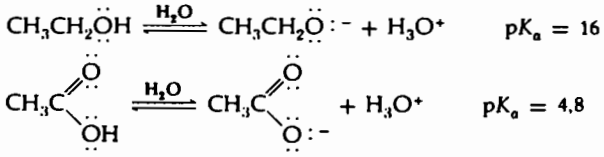


Acido salicílico
(Acido *o*-hidroxibenzoico)

PROBLEMA 6-18 **Justifique el hecho de que la segunda ionización de los ácidos hidroxibenzoicos (disociación del protón hidroxílico) es más favorable en el caso del isómero para.**

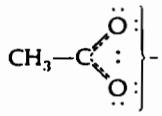
C. Efectos de resonancia

La acidez de Brönsted de los ácidos carboxílicos es resultado de la disociación del enlace O—H. Los alcoholes también poseen enlaces O—H, pero son unas 10^{11} veces menos ácidos que los ácidos carboxílicos.

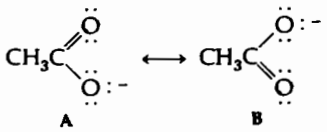


Los efectos inductivos suelen ser pequeños y no pueden explicar una diferencia tan grande en la acidez de ambos grupos hidroxilo. Examinemos más atentamente las estructuras de estos ácidos y de sus bases conjugadas.

El alcohol y el alcóxido correspondiente (su base conjugada) poseen propiedades físicas y espectroscópicas consistentes con nuestras representaciones habituales mediante enlaces a trazos o con los pares de electrones de las estructuras de Lewis. Los mismo ocurre con el ácido carboxílico, y en su espectro infrarrojo se observan con claridad los grupos carbonilo e hidroxilo. Sin embargo, los datos espectroscópicos del anión carboxilato no muestran los enlaces doble y sencillo esperados, sino que existe evidencia de que los dos enlaces carbono-oxígeno son equivalentes y de que los electrones que dan lugar a la carga negativa se encuentran compartidos por el carbono y por ambos átomos de oxígeno. Podemos utilizar una fórmula estructural con enlaces a trazos discontinuos que represente la compartición del par de electrones del anión carboxilato, por ejemplo, de acetato.



Las fórmulas estructurales modificadas así, en general no indican con claridad los octetos correspondientes a cada átomo. Los aniones carboxilato y muchos otros iones y moléculas quedan, sin embargo, mal descritos mediante fórmulas convencionales. El concepto de *resonancia* explica las anomalías representando la estructura como un *híbrido* de estructuras con «enlaces de trazos normales».



Híbridos de resonancia

La verdadera estructura del ion acetato no queda bien representada ni por la fórmula **A** ni por la fórmula **B**, sino por el *híbrido de resonancia*. Las fórmulas **A** y **B** se denominan *estructuras resonantes* y representan contribuciones al híbrido de resonancia real. La flecha con dos puntas (⟷) se utiliza para relacionar entre sí

las estructuras contribuyentes de un híbrido de resonancia, y no debe confundirse con las dos flechas opuestas (⇌) que indican equilibrio. El híbrido de resonancia posee siempre la misma estructura y no *presenta alternancia* entre las estructuras resonantes contribuyentes.

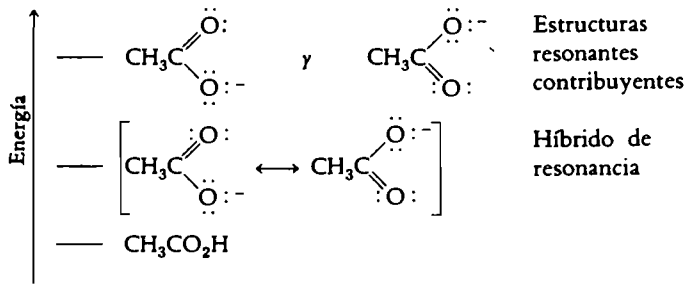
Una analogía frecuente con el híbrido de resonancia es la que se hace con el rinoceronte, como una especie de combinación entre un unicornio y un dragón. El rinoceronte es un animal real (el híbrido de resonancia), mientras que el unicornio y el dragón son imaginarios (las estructuras resonantes contribuyentes).

La teoría de la resonancia se desarrolló a partir de los conceptos de la mecánica cuántica. Un importante corolario de la teoría es que los pares de electrones pueden en realidad contribuir al enlace de más de dos núcleos. Estos electrones ocupan un volumen mayor que el correspondiente a las fórmulas estructurales comunes, y se dice que están *deslocalizados*. Un resultado muy importante del tratamiento matemático es que *la deslocalización es energéticamente favorable*. La *especie real con electrones deslocalizados* —híbrido de resonancia— es más favorable energéticamente que cualquiera de las estructuras resonantes contribuyentes.

La mayor acidez de los ácidos carboxílicos con relación a los alcoholes puede ser por tanto atribuida a la deslocalización del par electrónico del ion carboxilato. La base conjugada de un ácido carboxílico está relativamente más estabilizada en comparación con el ácido que lo está un alcóxido en relación con su alcohol correspondiente. En la figura 6-3 puede verse el efecto de la resonancia sobre la acidez del ácido acético.

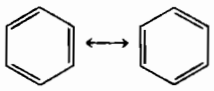
FIGURA 6-3

Resonancia y acidez del ácido acético.



6-3 EL METODO DE LA RESONANCIA

La deslocalización de electrones suele ser característica de las moléculas conjugadas (sec. 2-1C). La disposición cíclica de enlaces sencillos y dobles alternados del benceno constituye uno de los ejemplos de resonancia más importantes. El benceno se representa habitualmente por medio de una de las dos estructuras de Kekulé **C** y **D**, energéticamente equivalentes. La teoría de la resonancia nos indica que el benceno no es ni **C** ni **D**, sino un híbrido de resonancia que es energéticamente más estable que lo que sería de esperar para cualquiera de las estructuras contribuyentes.



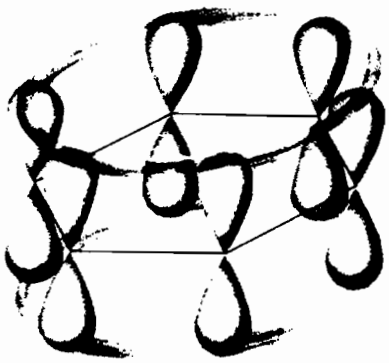
C D

Híbrido de resonancia del benceno

Si consideramos los orbitales de la molécula conjugada podremos hacernos una idea mejor de lo que representa el híbrido de resonancia en relación con los enlaces. Cuando representamos los orbitales moleculares π del benceno, combinando orbitales atómicos p, queda claro que no existe diferencia entre los enlaces carbono-carbono reales; *todos ellos son equivalentes* (fig. 6-4).

FIGURA 6-4

Orbitales atómicos *p* del benceno en interacción.



PROBLEMA 6-19 | **Represente los orbitales atómicos *p* que interaccionan en el anión carboxilato, admitiendo que los dos átomos de oxígeno y el átomo de carbono aportan un orbital cada uno.**

A. Generación de estructuras resonantes

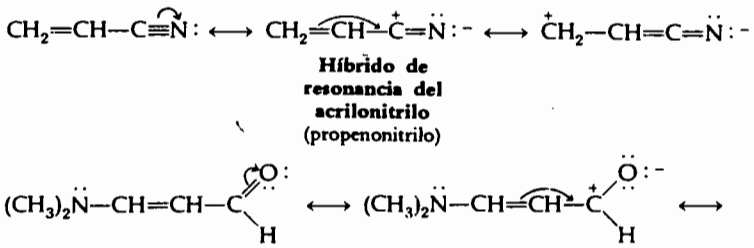
La representación de estructuras en resonancia tiene unas reglas que derivan de la aplicación de cálculos mecánico cuánticos a la estructura molecular. Las siguientes reglas proporcionan una guía para la formulación de estructuras resonantes y la evaluación de su importancia.

Las estructuras resonantes implican únicamente el movimiento de electrones, nunca el movimiento de núcleos.

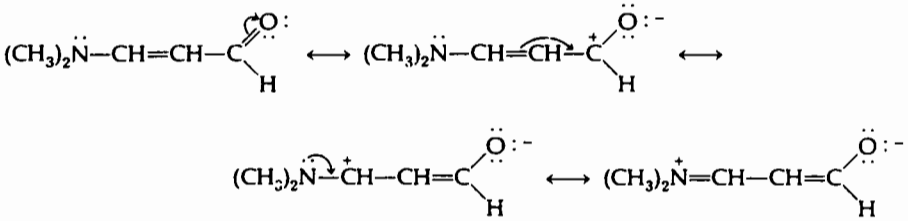
En cualquier estructura resonante que escribamos para representar un híbrido de resonancia en particular, los átomos permanecen en sus mismas posiciones relativas. Las pequeñas diferencias entre las longitudes de los enlaces sencillos y múltiples de las estructuras contribuyentes no tienen nada que ver con movimientos de átomos, en el método de la resonancia. Por ejemplo, el benceno se puede

representar por medio de dos hexágonos idénticos, en los que se intercambian las posiciones de los enlaces.

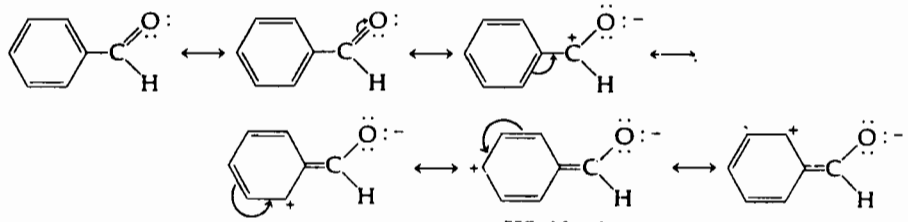
El movimiento de enlaces múltiples y de electrones no enlazados que se representa en una estructura en resonancia se refiere a la deslocalización de electrones a través de un sistema conjugado. A veces es últil seguir esta deslocalización electrónica utilizando flechas curvas (sec. 3-5*A*). Cuando existan dudas sobre la validez de una estructura resonante, debemos recordar que la estructura ha de representar interacciones entre orbitales de átomos adyacentes. Los átomos del segundo período no deben exceder del octeto electrónico, y las cargas formales (sec. 1-4C) han de ser indicadas.



Híbrido de resonancia del acrilonitrilo (propenonitrilo)

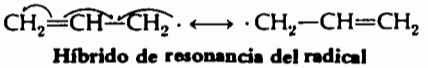


Híbrido de resonancia del 3-dimetilaminopropenal

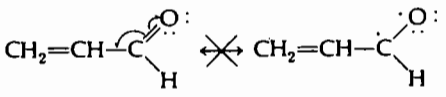


Híbrido de resonancia del benzaldehído

Las estructuras resonantes deben poseer el mismo número de electrones apareados (o desapareados).

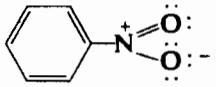


Híbrido de resonancia del radical libre alilo (sec. 6-5*B*)



PROBLEMA 6-20

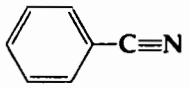
Represente estructuras resonantes de cada una de las siguientes fórmulas:

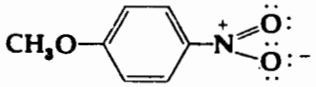
a 

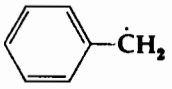
b $CH_3C{\equiv}N$

c $CH_3CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2^-$

d $^-:CH_2CH{=}CH{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3$

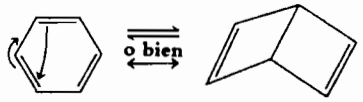
e 

f 

g 

PROBLEMA 6-21

La estructura de Dewar del benceno puede generarse conceptualmente tal como se indica a continuación. ¿Son las estructuras de Dewar y de Kekulé isómeros estructurales o estructuras resonantes?



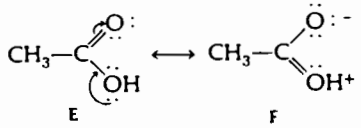
Kekulé Dewar

B. Contribuciones de las estructuras resonantes

El método de la resonancia constituye una técnica conveniente y ampliamente utilizada para representar la deslocalización de electrones de las moléculas conjugadas. Es importante recordar que el híbrido de resonancia es una *única molécula* con electrones deslocalizados, y no una mezcla de estructuras separadas que se interconvierten o «resuenan» entre sí. Estamos interesados, no obstante, en conocer qué estructura o estructuras contribuyentes aportan la mejor descripción del híbrido de resonancia real.

Las dos estructuras resonantes del benceno son energéticamente idénticas, y hay que esperar que contribuyan por un igual al híbrido. Se puede considerar que la molécula real posee una estructura promedio entre las estructuras contribuyentes (sec. 13-1*C*).

El anión carboxilato presenta una relación similar entre sus estructuras resonantes, pero el grupo carboxilo ya es un caso distinto.

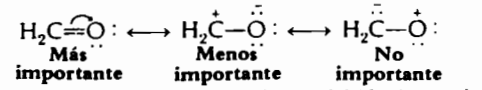


E F

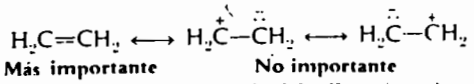
En la deslocalización de electrones que conduce a la estructura resonante **F** se han generado cargas, aunque la carga *total* de la molécula permanece sin variación. La estructura **F**, con separación de cargas, no contribuye de forma importante al

híbrido de resonancia. La estructura del ácido acético debe parecerse mucho más a la que representamos mediante la estructura resonante **E.**

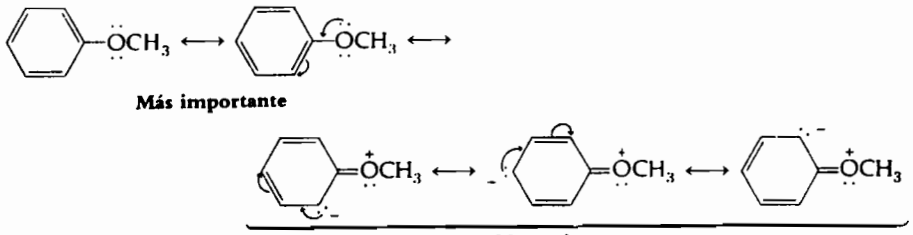
Sin embargo, las estructuras con separación de cargas pueden contribuir de forma significativa al híbrido de resonancia en moléculas eléctricamente neutras, sin separación de cargas. Sus contribuciones se reflejan en el carácter dipolar y en la reactividad de muchos compuestos orgánicos. Los esquemas de reactividad indican que dichas estructuras resonantes con separación de cargas contribuyen cuando la carga negativa queda localizada sobre los átomos más electronegativos, manteniéndose los octetes electrónicos en los átomos del segundo período.



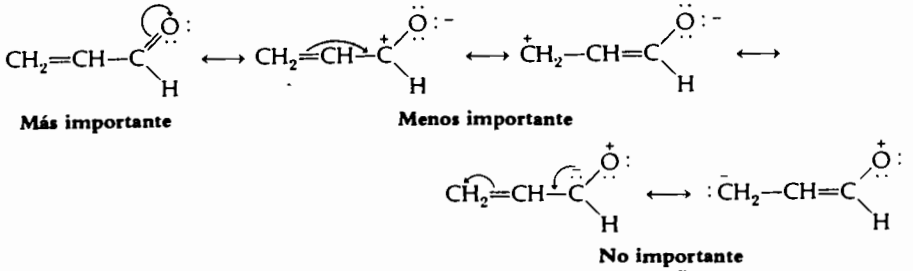
Híbrido de resonancia del formaldehído (metanal)



Híbrido de resonancia del etileno (eteno)



Híbrido de resonancia del anisol (metoxibenceno)



Híbrido de resonancia de la acroleína (propenal)

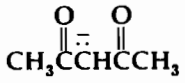
PROBLEMA 6-22 | **Represente los orbitales *p* en interacción del sistema de electrones π de la acroleína.**

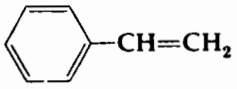
PROBLEMA 6-23 | **Escriba estructuras en resonancia de los siguientes compuestos, indicando qué estructuras son más o menos importantes en su contribución al híbrido de resonancia:**

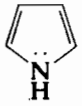
a $H_2N-C\equiv N$

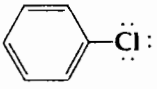
b $H_2C=\overset{+}{N}H_2$

c CO_3^{2-}

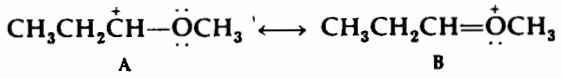
d 

e 

f 

g 

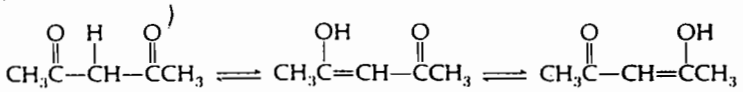
PROBLEMA 6-24 **Explique por qué la contribución de A al híbrido de resonancia es menor que la de B.**



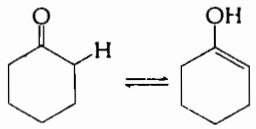
A B

C. Resonancia frente a tautomería

El término *tautomería* sirve para designar la rápida y reversible interconversión de isómeros que ocurre cuando se mueven electrones, *pero también uno o más átomos de hidrógeno*. Los ejemplos más comunes de tautomería corresponden al desplazamiento de un protón entre un carbono y un oxígeno o nitrógeno. El proceso puede representarse en general como una reacción interna ácido-base, aunque los protones se desplazan en realidad entre muchas moléculas.



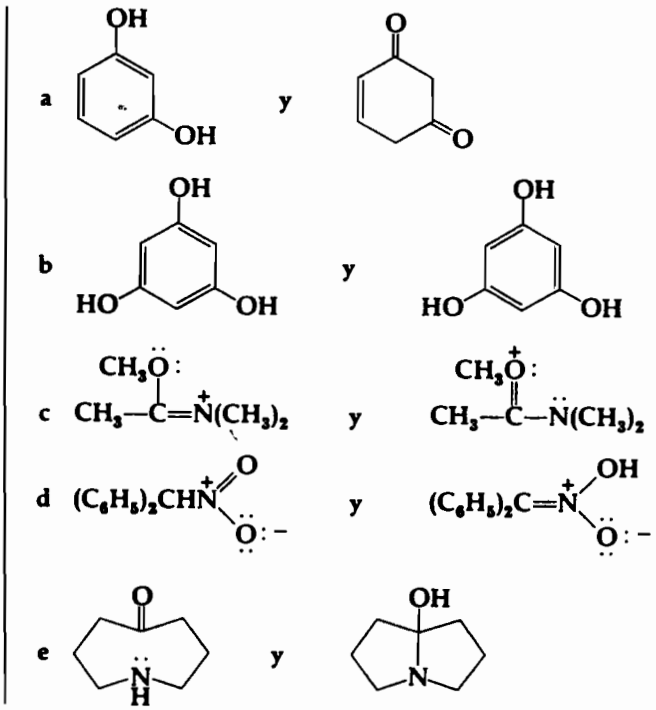
Tautomería de la 2,4-pentanodiona



Tautomería de la ciclohexanona

La tautomería no debe ser confundida con la resonancia. Cada estructura tautómera es capaz de existir de forma independiente, y potencialmente de ser aislada. *Los tautómeros representan compuestos reales, y las estructuras resonantes individuales no.* Las dos flechas opuestas utilizadas para unir entre sí a los tautómeros indican una relación de *equilibrio*.

PROBLEMA 6-25 **Indique cuáles de las siguientes parejas de estructuras representan tautómeros, y cuáles híbridos de resonancia.**

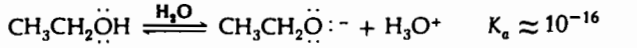


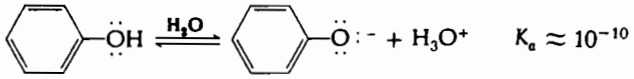
6-4 ALGUNAS CONSECUENCIAS DE LA RESONANCIA

La resonancia es probablemente el concepto más importante utilizado para relacionar la estructura con las propiedades químicas. Hemos visto cómo la diferencia de acidez entre los alcoholes y los ácidos carboxílicos puede ser atribuida a la estabilización por resonancia del anión carboxilato. Cuando los electrones π o los pares no enlazados se encuentran localizados sobre átomos adyacentes a un grupo funcional, también tienen lugar importantes interacciones. De hecho, la deslocalización de electrones entre grupos funcionales separados por muchos átomos en un sistema conjugado conduce a algunos de los efectos de estructura-reactividad más interesantes en química orgánica.

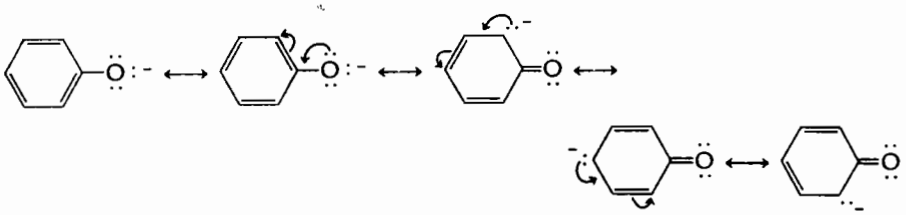
A. Interacciones entre grupos funcionales

Consideramos de nuevo el grupo hidroxilo. Si bien el grupo tiene un pK_a de aproximadamente 16 cuando está unido a un átomo de carbono saturado, en un alcohol aromático —un fenol— el valor es cercano a 10.





Los fenoles son más ácidos que los alcoholes porque la base conjugada (el fenóxido) está estabilizada por resonancia. La carga negativa está deslocalizada por el anillo bencénico.



PROBLEMA 6-26

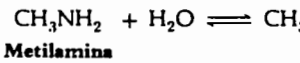
Las estructuras resonantes pueden formularse tanto para los fenoles como para sus correspondientes fenóxidos.

a Represente las estructuras resonantes del fenol.

b ¿Por qué los fenoles son más ácidos que los alcoholes si tanto el fenol como el fenóxido pueden ser representados mediante estructuras resonantes?

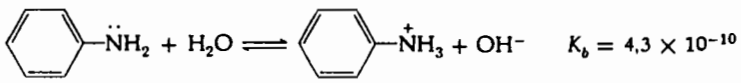
c Represente un diagrama de energía que ilustre su respuesta al apartado *b*.

Las *anilinas* (aminobencenos) exhiben una influencia similar de la resonancia sobre su basicidad. Como bases, las anilinas son más débiles que las aminas alifáticas.



$K_b = 3{,}7 \times 10^{-4}$

Metilamina



$K_b = 4{,}3 \times 10^{-10}$

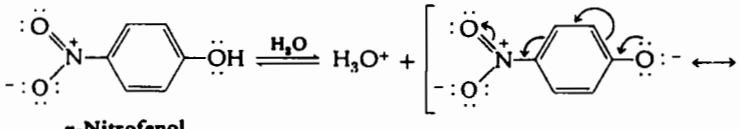
Anilina

PROBLEMA 6-27

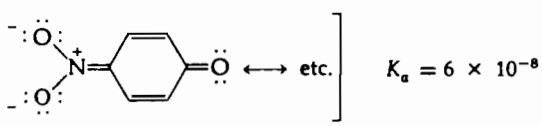
a Escriba estructuras resonantes de la anilina y de su ácido conjugado, el ion anilinio.

b Explique por qué las anilinas son bases más débiles que las aminas alifáticas, y represente un diagrama de energía que ilustre su respuesta.

El fenol sustituido *p*-nitrofenol es todavía más ácido que el fenol. La estabilización del par electrónico del fenóxido por el grupo nitro tiene lugar a una distancia demasiado grande como para que intervenga directamente el efecto inductivo. *La transmisión de efectos electrónicos a través de largos sistemas conjugados es una consecuencia importante del fenómeno de la resonancia.*



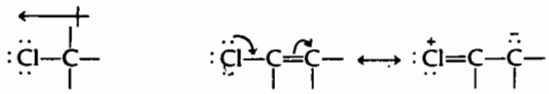
p-Nitrofenol
(1-Hidroxi-4-nitrobenceno)



$K_a = 6 \times 10^{-8}$

PROBLEMA 6-28 | **El pK_a del *m*-nitrofenol es 8,3, y el del isómero para 7,2. Explique esta diferencia de efectos del grupo nitro en meta y para.**

Los átomos y los grupos funcionales pueden clasificarse de acuerdo con su capacidad en ceder o atraer electrones por resonancia (tabla 6-8). Los efectos inductivo y de resonancia de muchos grupos tienen lugar en la misma dirección (tabla 6-6). Otros grupos, sin embargo, muestran efectos opuestos en ambos casos. Generalmente poseen características opuestas los átomos que son más electronegativos que el carbono y que además tienen pares de electrones no compartidos. El caso de los halógenos es típico.



Inductivo **Resonancia**

Los datos de las tablas 6-6 y 6-8 permiten una comparación cualitativa de gran importancia entre los efectos electrónicos de los grupos funcionales. En el capítulo 13 los resultados de estos efectos quedarán incluso más patentes cuando veamos las reacciones de sustitución aromática, Veremos también que se ha desarrollado una útil medida cuantitativa de los efectos de los sustituyentes a través de la relación lineal de energía libre de Hammett (sec 13-3*B*).

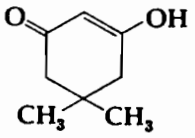
TABLA 6-8

Efectos de resonancia de diversos grupos.

Electrón-dadores	Electrón-atrayentes
—F	
—Cl	—C≡N
—Br	O ‖ —C—
—I	
—O⁻	—SO_2—
—OR	—NO_2
—OH	
O ‖ —OCR	
—N<	
—SR	
—SH	
—CH_3	

PROBLEMA 6-29 | **Se ha sugerido que el grupo hidroxilo de un ácido carboxílico es más ácido que el de un alcohol debido al efecto inductivo del carbonilo adyacente. Discuta la**

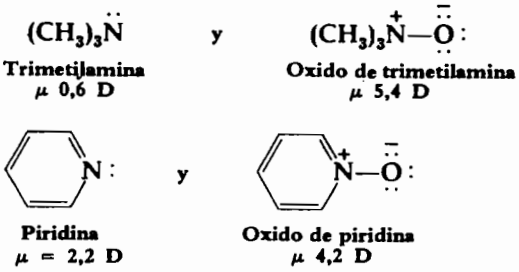
idea según los efectos inductivo y resonante, utilizando el valor de pK_a de la siguiente hidroxicetona.



$pK_a = 5,2$

PROBLEMA 6-30

Explique las diferencias en los momentos dipolares de las siguientes parejas de aminas y óxidos de amina:



B. Energía de resonancia

La resonancia es siempre un factor estabilizante. La diferencia de energía entre una molécula o ion real (híbrido de resonancia) y la que pueda deducirse de la mejor de las estructuras resonantes se conoce como *energía de resonancia* o *energía de deslocalización*.

Las energías de resonancia tan sólo pueden ser aproximadas. En general es posible obtener alguna medida de la energía de la molécula real (el híbrido de resonancia), pero cualquier valor para la mejor estructura resonante (una molécula no real) ha de ser necesariamente una aproximación. La energía de resonancia de los compuestos aromáticos es particularmente elevada. El benceno, por ejemplo, se calcula que tiene una energía de resonancia de unas 36 kcal/mol (151 kJ/mol). Este caso de resonancia tan extraordinario, denominado *aromaticidad*, será considerado en la sección 13-1*B*.

PROBLEMA 6-31

Calcule la energía de resonancia aproximada del anión carboxilato a 25° suponiendo que la diferencia de acidez entre un alcohol y un ácido carboxílico se debe tan sólo a la resonancia.

Los dienos conjugados y los polienos exhiben estabilizaciones por resonancia pequeñas, pero significativas. Una de las formas de establecer la energía de resonancia de un alqueno es comparar el calor de reacción ($\Delta H°$) de la adición de hidrógeno al doble enlace (hidrogenación) con el compuesto de referencia. Si se utiliza como patrón sin posibilidad de resonancia el doble enlace del etileno, la energía de resonancia del butadieno resulta ser de 8,5 kcal/mol (35,5 kJ/mol) (tabla 6-9).

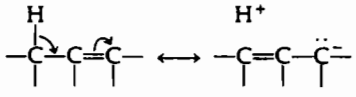
TABLA 6-9
Energías de resonancia y calores de hidrogenación de algunos alquenos.

Nombre	Fórmula molecular	Calor de hidrogenación (25°C)		Energía de resonancia†	
		kcal/mol	kJ/mol	kcal/mol	kJ/mol
Etileno	$CH_2=CH_2$	−32,8	−137,2	0	0
Propileno	$CH_3CH=CH_2$	−30,1	−125,9	2,7	11,3
1-Buteno	$CH_3CH_2CH=CH_2$	−30,3	−126,8	2,5	10,4
(Z)-2-2-Buteno	$CH_3CH=CHCH_3$	−28,6	−119,7	4,2	17,5
(E)-2-Buteno		−27,6	−115,5	5,2	21,7
(Z)-2-Penteno	$CH_3CH_2CH=CHCH_3$	−28,6	−119,7	4,2	17,5
(E)-2-Penteno		−27,6	−115,5	5,2	21,7
2-Metil-2-buteno	$(CH_3)_2C=CHCH_3$	−26,9	−112,5	5,9	24,7
2,3-Dimetil-2-buteno	$(CH_3)_2C=C(CH_3)_2$	−26,6	−111,3	6,2	25,9
1,3-Butadieno	$CH_2=CH-CH=CH_2$	−57,1*	−238,9*	8,5*	35,5*
1,3-Pentadieno	$CH_2=CH-CH=CHCH_3$	−54,1*	−226,4*	11,5*	48,0*
1,4-Pentadieno	$CH_2=CHCH_2CH=CH_2$	−60,8*	−254,4*	4,8*	20,0*

*Intervienen dos dobles enlaces.
† Basada en los calores de hidrogenación a 25°, con etileno como referencia.

La elección de un patrón a partir del cual se pueda calcular la energía de resonancia es criticable, si se desea que los resultados sean de alguna utilidad. Por ejemplo, un modelo más adecuado para el 1,3-butadieno podría ser el 1-buteno, por la semejanza de estructura de los dos compuestos. Con dicha sustancia como patrón, se puede calcular que el 1,3-butadieno posee una energía de resonancia de sólo 3,5 kcal/mol (14,6 kJ/mol).

Los datos de la tabla 6-9 demuestran que la sustitución de un hidrógeno de un doble enlace por un grupo alquilo tiene un efecto estabilizante. Ya hemos visto que el metilo es considerado en general como un grupo electrón-dador (tablas 6-6 y 6-8). La deslocalización de electrones σ a través de un enlace π adyacente se denomina *hiperconjugación* o resonancia de no enlace. El concepto ha sido muy controvertido, pero sigue siendo la explicación más común del efecto electrónico de un grupo alquilo. La hiperconjugación es una clase de resonancia; por ello se entiende que los átomos no se mueven de lugar.



PROBLEMA 6-32

Las longitudes de los enlaces carbono-carbono del 1,3-butadieno son 1,48 A (148 pm) para el enlace sencillo, y 1,34 A (134 pm) para el doble enlace.

a Escriba una estructura resonante que explique las desviaciones con respeto a los enlaces dobles y sencillos carbono-carbono.

b Considere la idea de que las longitudes de enlace del butadieno son en realidad «normales» si vienen controladas por la hibridación del carbono.

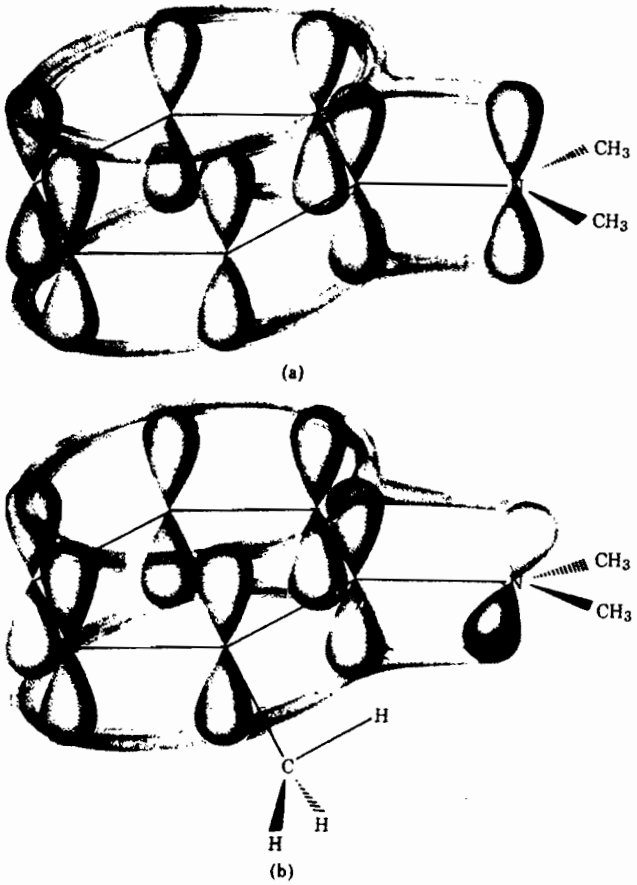
C. Inhibición estérica de la resonancia

Los requerimientos espaciales para que exista resonancia en una molécula son de gran importancia. La deslocalización de electrones es de eficacia máxima cuando los ejes de los orbitales *p* que interaccionan son paralelos. Ello requiere que la trama σ de la molécula sea *coplanar*.

Consideremos, por ejemplo, el efecto de un sustituyente orto sobre la basicidad de la *N,N*-dimetilanilina. En la sección precedente hemos visto que las anilinas eran menos básicas que las aminas alifáticas porque el par electrónico libre del nitrógeno estaba deslocalizado por el anillo aromático. Los grupos metilo y el anillo aromático de la *N,N*-dimetilanilina deben ser coplanares si se desea el máximo recubrimiento de los orbitales *p*. Al introducir un grupo metilo en posición orto se inhibe la coplanaridad, disminuyendo la resonancia. El efecto, denominado *inhibición estérica de la resonancia* conduce a una menor deslocalización de los electrones del nitrógeno y a un aumento de la basicidad de la *o*-*N,N*-trimetilanilina en comparación con la *N,N*-dimetilanilina (fig. 6-5).

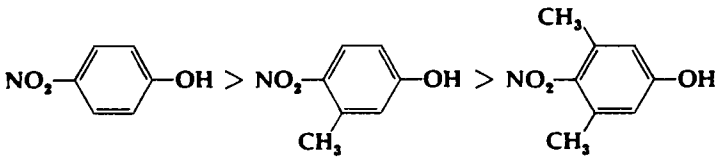
FIGURA 6-5

Dibujo que representa la pérdida de recubrimiento entre los orbitales del nitrógeno y del anillo aromático al pasar de la *N,N*-dimetilanilina a la *o*-*N,N*-trimetilanilina



PROBLEMA 6-33 **Represente un diagrama de energía de la *N,N*-dimetilanilina y de la 2,*N,N*-trimetilanilina en comparación con sus respectivos ácidos conjugados.**

PROBLEMA 6-34 **Proponga una explicación para el orden de valores de acidez relativa de los siguientes fenoles:**



6-5 VELOCIDAD Y MECANISMO DE LAS REACCIONES ORGANICAS

Hemos visto hasta ahora cómo la estructura molecular influye sobre la posición del equilibrio en transferencias rápidas de protón de reacciones ácido-base típicas. Sin embargo, la mayoría de reacciones orgánicas no son rápidas, y no llegan en general a alcanzar el equilibrio. Por ejemplo, todas las moléculas orgánicas, en presencia de oxígeno, son inestables con relación al CO_2 y el H_2O, y, sin embargo, no arden espontáneamente. Los procesos químicos, sean exergónicos o endergónicos, requieren una *energía de activación* para que las reacciones tengan lugar a una velocidad apreciable.

En esta sección veremos cómo las energías relativas controlan la *velocidad* de las reacciones químicas. Consideraremos la influencia de la estructura sobre la rapidez con que transcurre una transformación y veremos cómo se va desarrollando una imagen detallada del proceso de la reacción.

A. Mecanismo de reacción

El *mecanismo* de una reacción es una descripción detallada, paso a paso, de la forma en que los reactivos se transforman en los productos. La descripción debe incluir los movimientos de electrones, que producen la ruptura y formación de enlaces, y las relaciones espaciales de los átomos durante dichas transformaciones. En el caso ideal, un mecanismo debería responder tanto de los cambios estructurales como energéticos que ocurren en cada paso de la reacción.

Nunca hay que esperar que un mecanismo quede demostrado, pues no podemos determinar experimentalmente cada detalle del proceso. A menudo es posible concebir más de un camino distinto para una reacción. Entre ellos, elegimos el mecanismo «más razonable» que sea consistente con los datos experimentales disponibles. La semejanza con otros procesos químicamente relacionados suele ser un importante criterio de selección para un mecanismo de reacción.

La mayoría de reacciones que estudiaremos son tratadas como procesos iónicos, porque sus reactivos iniciales son ricos o pobres en electrones. Según su

carácter electrónico, los reactivos pueden dividirse en varias categorías. Los que son ricos en electrones se denominan *nucleófilos* («atraídos por los núcleos»), y los que son electrón-deficientes se denominan *electrófilos* («atraídos por los electrones»). En una reacción iónica, un nucleófilo (Nu:) comparte un par electrónico con un electrófilo (E) durante el proceso de formación de enlace.

$$Nu: + E \longrightarrow Nu{-}E$$

Los nucleófilos son bases de Lewis, y los electrófilos ácidos de Lewis. Sería posible describir la mayoría de reacciones orgánicas hablando de acidez y basicidad de Lewis. Sin embargo, la práctica habitual hoy en día es referirnos a las reacciones sobre los átomos de carbono como casos de electrofilia y de nucleofilia, reservando los términos de acidez y basicidad para las reacciones con el protón. En la tabla 6-10 se indican algunos importantes nucleófilos y electrófilos.

Tenemos ahora dos bases de clasificación de las reacciones. La primera se refiere a la designación del proceso como *adición, sustitución* o *eliminación* (sección 1-5). La segunda está relacionada con el carácter nucleófilo o electrófilo del reactivo. Así pues, decimos por ejemplo adiciones nucleófilas o substituciones electrófilas.

La molécula orgánica que sufre el cambio estructural o de grupo funcional se denomina *sustrato*. El segundo componente, con frecuencia una especie inorgánica, es el *reactivo* que reacciona con el sustrato. La reacción del hidróxido con el cloroetano para producir etanol es un ejemplo de *sustitución nucleófila*.

$$\underset{\text{Nucleófilo}}{HO:^-} + \underset{\text{Sustrato}}{CH_3CH_2Cl} \longrightarrow CH_3CH_2OH + :Cl:^-$$

La designación de sustrato y reactivo es muy arbitraria en el caso de que reaccionen entre sí dos moléculas orgánicas, ya que la clasificación de una reacción que tenga lugar entre los grupos funcionales de dos moléculas orgánicas se basa en general en las características de cada molécula, y a menudo en un conocimiento de las condiciones de reacción. Consideremos la reacción de adición del etanol al acetaldehído (etanal). El etanol es una base de Lewis y un nucleófilo, porque posee dos pares de electrones no enlazados en el átomo de oxígeno. Por

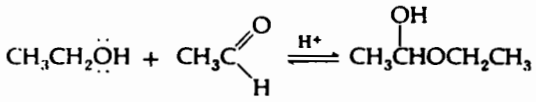
TABLA 6-10

Algunos nucleófilos y electrófilos comunes.

Nucleófilos	Electrófilos
$HO:^-$	H^+
$RO:^-$	Br^+
$:CN:^-$	NO_2^+
$:\ddot{X}:^{-*}$	BF_3
$R\ddot{O}H$	$AlCl_3$
$\rangle N:$	
H_2O	

* Iones halogenuro: F^-, Cl^-, Br^-, e I^-.

su parte, el grupo carbonilo del acetaldehído es polar y posee una carga positiva parcial sobre el carbono (sec. 1-4). La estructura del producto de reacción nos indica que el oxígeno del etanol se ha adicionado al carbono del acetaldehído. Ha tenido lugar una *adición nucleófila* del etanol sobre el acetaldehído.



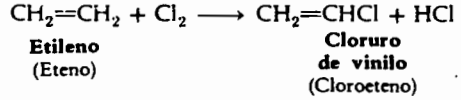
Nucleófilo **Sustrato (Electrófilo)**

Puede aparecer alguna ambigüedad al clasificar una reacción. Cuando dos moléculas o iones entran en reacción, una debe de ser el nucleófilo y la otra el electrófilo. Muchas transformaciones tienen lugar en dos o más etapas, de manera que hay que decidir qué etapa se toma como base para la clasificación. En las secciones siguientes veremos cómo la práctica habitual resuelve estos casos de incertidumbre.

B. Intermedios

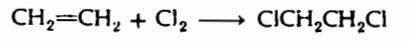
La clasificación de una transformación química en una de las varias categorías de reacción posibles no es más que el primer paso en la elucidación de un mecanismo. Un esquema detallado de los procesos de formación y de ruptura de enlaces es un aspecto crítico de la descripción mecanística. Veamos, por ejemplo, la preparación en el laboratorio del cloruro de vinilo a partir del etileno, proceso de importancia comercial en la producción de poli(cloruro de vinilo) (sec. 20-2*D*).

La estequiometría global de la reacción es:

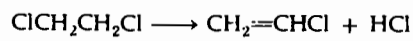


Etileno (Eteno) **Cloruro de vinilo** (Cloroeteno)

Se sabe que la reacción transcurre en dos etapas. En primer lugar, la adición de cloro al etileno produce 1,2-dicloroetano, y a continuación la eliminación de los elementos del cloruro de hidrógeno (HCl) conduce al cloruro de vinilo.



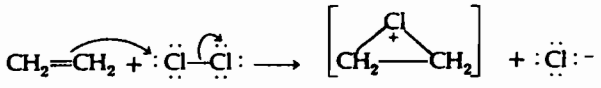
1,2-Dicloroetano



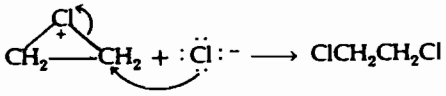
El 1,2-dicloroetano puede ser aislado y caracterizado, y puede demostrarse entonces que es capaz de formar cloruro de vinilo por eliminación. Así pues, el 1,2-dicloroetano es un *intermedio estable* en la síntesis del cloruro de vinilo. Industrialmente, ambas etapas se llevan a cabo en general en una secuencia de reactores sin que llegue a aislarse el dicloroetano. El proceso puede clasificarse en su conjunto como una *adición* seguida de una *eliminación*.

Consideremos ahora los detalles mecanísticos de cada etapa de la síntesis del cloruro de vinilo. Se cree que la formación del 1,2-dicloroetano tiene lugar en dos pasos, a través de un ion cloronio intermedio (sec. 11-3*A*). El proceso se describe

como una *adición electrófila*, porque el reactivo (cloro) aporta inicialmente un catión cloro al sustrato del alqueno, rico electrónicamente. Fijémonos que las flechas que indican el movimiento de los pares de electrones siempre se dirigen desde el nucleófilo rico en electrones al electrófilo deficiente en electrones.

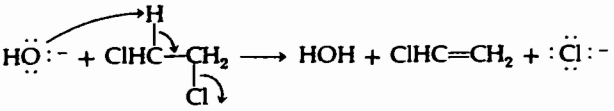


Ion cloronio
(Intermedio inestable)

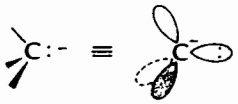


El ion cloronio es un *intermedio inestable*. Iones de este tipo han sido detectados espectroscópicamente bajo condiciones especiales, y atrapados químicamente. Dichos *intermedios de vida corta* son de especial interés mecanístico, aunque su existencia deba ser a menudo establecida por métodos indirectos.

La segunda etapa de la síntesis del cloruro de vinilo, la *eliminación* del cloruro de hidrógeno, se supone que transcurre en un solo paso. En el laboratorio, la transformación se lleva a cabo en general con un reactivo básico fuerte, como el hidróxido sódico.

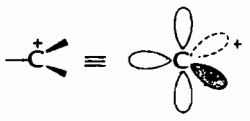


Al considerar los mecanismos de reacción orgánicos, nos encontraremos con cuatro tipos principales de intermedios de vida corta. Uno de ellos, el *carbanión*, es un átomo de carbono cargado negativamente. Se cree que los carbaniones derivados de átomos de carbono saturados tienen una configuración tetraédrica. El par electrónico se supone que ocupa un lóbulo de un orbital híbrido sp^3 (sección 3-3*A*).



Carbanión

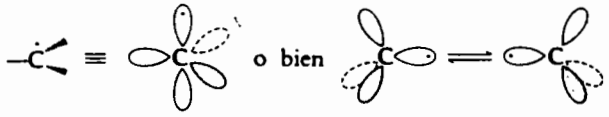
Un *carbocatión* es un átomo de carbono cargado positivamente. La mayoría de ellos son tricoordinados y poseen una geometría plana. En la descripción orbital de los carbocationes se colocan tres orbitales híbridos sp^2 en un plano (sec. 3-3*B*), con un orbital *p* vacío perpendicular al mismo.



Carbocatión

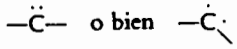
La nomenclatura de iones con carga positiva está sufriendo un cambio últimamente. Hasta los primeros años de la década de 1970, estas especies se conocían como *iones carbonio*, pero dicho nombre no sigue la norma habitual de la nomenclatura de las sales en -onio. Probablemente el término «ion carbenio» es más sistemático, aunque menos utilizado. El término *carbocatión* evita cualquier conflicto con la sistemática, y es consistente con el nombre del anión relacionado, el carbanión, ampliamente aceptado. Por ello, utilizaremos «carbocatión» a lo largo de este texto.

Los *radicales libres centrados sobre el carbono* son el tercer tipo importante de intermedios. Se trata de especies con un átomo de carbono con un *electrón desapareado*. La química de los radicales carbonados indica que su estructura es plana o bien que poseen una geometría tetraédrica de inversión rápida.



Radical libre del carbono

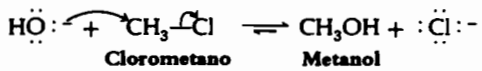
Los *carbenos* son intermedios de elevada reactividad que poseen un *átomo de carbono dicoordinado*. El átomo de carbono de un carbeno tiene sólo seis electrones, y no posee carga formal. Pueden existir bajo dos geometrías distintas, según los estados de spin del par de electrones no enlazados (sec. 21-2*B*). En una de ellas, los dos grupos unidos al carbono se disponen de forma lineal, y en la otra se encuentran con un ángulo de unos 110°.



Carbeno

C. Estados de transición

La reacción entre el clorometano y el ion hidróxido produce metanol e ion cloruro, en un proceso que podemos describir como una *sustitución nucleófila*.



Clorometano **Metanol**

La constante de equilibrio se ha estimado que es cercana a 10^{16}, lo que indica que la reacción ha de ser un proceso exergónico muy favorable. Sin embargo, una solución diluida de clorometano en base acuosa requiere semanas para alcanzar el equilibrio. *Una constante de equilibrio favorable no es suficiente* para que una reacción ocurra rápidamente.

Muchos factores han de encajar entre sí para que tenga lugar la reacción. Ante todo, los reactivos han de poseer la *energía adecuada para colisionar*. Sin embargo, la simple colisión no basta para que tenga lugar la reacción si los reactivos no se hallan orientados favorablemente. La colisión del ion hidróxido con el átomo de cloro del clorometano no traería como consecuencia la formación del enlace

carbono-oxígeno del metanol, si la *orientación de la colisión* no fuera la apropiada. Este es un factor importante para determinar la probabilidad de la reacción. No obstante, la reacción puede seguir sin ocurrir a pesar de que los reactivos colisionen con la orientación apropiada. El sistema necesita además poseer *suficiente energía para romper los enlaces* adecuados.

La configuración de reactivos que implica que se cumplen todos los requerimientos anteriores para una colisión efectiva se denomina *estado de transición* (o complejo activado), y es una hipotética descripción de los átomos en el *punto más alto en energía* de todo el proceso de la reacción. *Los estados de transición no pueden ser aislados ni detectados.* Por el contrario, los intermedios pueden ser detectados, y en muchos casos incluso aislados.

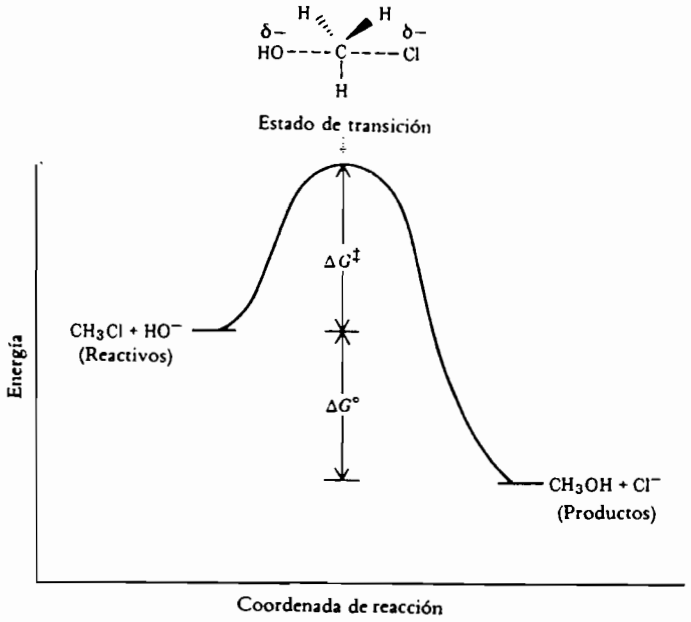
Es habitual representar las relaciones energía-estructura de una reacción en forma de *diagrama de perfil de energía*. Para ello se representa en el eje de ordenadas la energía, y en el de abcisas un parámetro denominado *coordenada de reacción*, que representa los cambios de geometría que tienen lugar a medida que progresa la misma. En la figura 6-6 se puede ver un diagrama de perfil de energía para la formación de metanol a partir de clorometano. Las líneas o trazos discontinuos en las fórmulas indican enlaces parcialmente formados o rotos.

El diagrama de perfil de energía muestra que para alcanzar el estado de transición hay que suministrar energía a los reactivos. Dicha energía, es decir, la diferencia entre la energía libre promedio de los reactivos y la del estado de transición, se conoce como *energía libre de activación* $\Delta G^{\ddagger}$, y es la que gobierna la *velocidad* de una reacción química. Las reacciones orgánicas normales requieren energías de activación de 10 a 50 kcal/mol (40-200 kJ/mol).

Lo que se mide en general en el laboratorio es una barrera energética de la reacción algo diferente, la llamada *energía de activación de Arrhenius* E_a. Los valores

FIGURA 6-6

Diagrama de perfil de energía de la conversión del diclorometano en metanol.



de las energías de activación de Arrhenius son cercanos a los de las entalpias de activación $\Delta H^{\ddagger}$, que se relacionan con las energías libres de activación $\Delta G^{\ddagger}$ a través de la ecuación

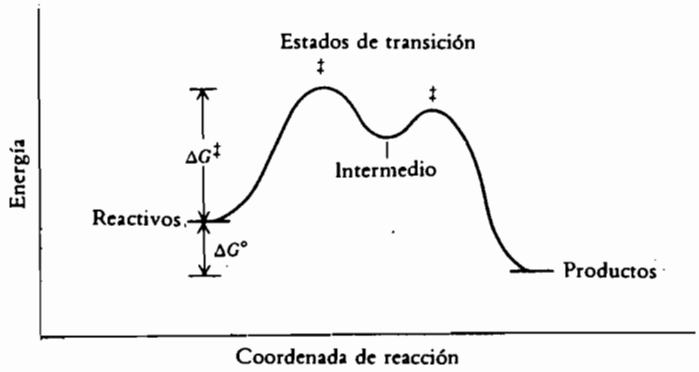
$$\Delta G^{\ddagger} = \Delta H^{\ddagger} - T\,\Delta S^{\ddagger}$$

En muchos casos el valor de E_a constituye una aproximación aceptable de $\Delta G^{\ddagger}$.

Los diagramas de perfil de energía de reacciones como la cloración del etileno (sec. 6-5*B*) muestran dos máximos que representan estados de transición, y un pequeño mínimo para el intermedio inestable (fig. 6-7). En un proceso en varias etapas la velocidad de reacción depende de la etapa que implique el sobrepasar la barrera de energía más elevada —la *etapa que controla la velocidad.*

FIGURA 6-7

Diagrama de perfil de energía de una reacción en dos etapas (la primera controla la velocidad).



PROBLEMA 6-35

Represente diagramas de perfil de energía para las siguientes secuencias, indicando $\Delta G°$, $\Delta G^{\ddagger}$, los estados de transición y los intermedios.

a Una reacción en dos etapas con un intermedio inestable, y cuya segunda etapa sea la que controla la velocidad.

b Una reacción en tres etapas en la cual el segundo intermedio inestable sea más estable que el primero y la segunda etapa controle la velocidad.

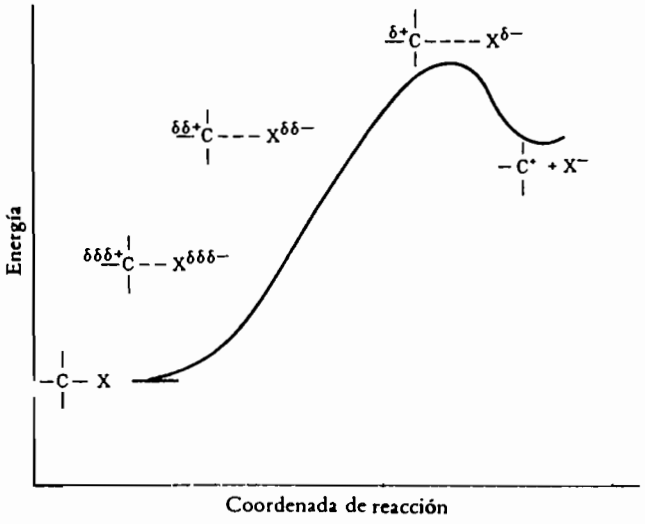
El modelo de energía es análogo al problema físico de ascender un puerto de montaña situado entre dos valles. Supongamos que una gran cantidad de gente atrapada en un valle quisiera pasar al otro. Para ello, tendrían que ascender hasta el puerto que comunica ambos valles. El guía de la expedición elegiría la ascensión por el camino más favorable para el grupo. La velocidad de paso dependería de la velocidad a la que llegara la gente a lo alto del puerto. Tan sólo los más fuertes poseerían suficiente energía para llegar. Otros comenzarían la ascensión pero tendrían que regresar, faltos de fuerza, al punto de origen. Incluso algunos de los más fuertes no lograrían su propósito, al haber elegido un camino desfavorable.

Podemos utilizar a menudo el concepto de perfil de energía para hacernos una idea de la configuración del estado de transición. Consideremos la formación de un carbocatión como intermedio. El proceso es normalmente una etapa altamente endergónica, porque hay que romper un enlace con el carbono. Al ir avanzando la reacción, podemos suponer que el enlace que se rompe se va alargando. Como

la ruptura es heterolítica, el átomo de carbono va desarrollando una carga parcial positiva, es decir, empieza a parecerse a un carbocatión. La etapa final de la formación del carbocatión requiere tan sólo una pequeña separación adicional de los átomos. Aunque no podamos aislar o atrapar el estado de transición, parece razonable suponer que la configuración del átomo que se transformará en carbocatión se parezca mucho al propio intermedio en cuestión (fig. 6-8).

FIGURA 6-8

Configuraciones atómicas propuestas en el transcurso de la formación de un carbocatión.



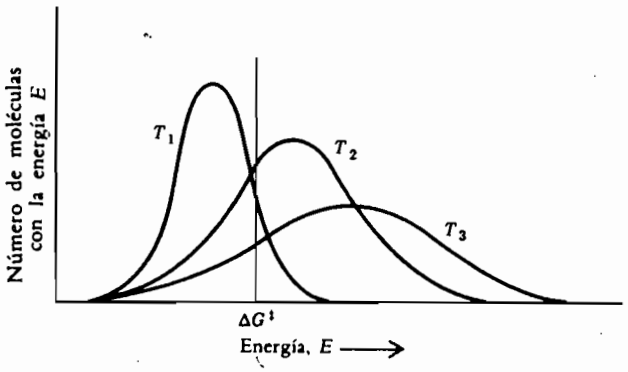
PROBLEMA 6-36 **Dibuje la configuración esperada del estado de transición correspondiente a la eliminación promovida por hidróxido de HCl a partir del 1,2-dicloroetano.**

Los diagramas de perfil de energía representan tan sólo secciones bidimensionales de superficies de energía muy complejas, correspondientes a cada reacción química. Aunque constituyen una simplificación, proporcionan una sencilla imagen cualitativa de las relaciones estructura-reactividad durante el curso de una transformación. Los iremos encontrando al considerar los distintos mecanismos de reacción.

D. Variables que afectan a las velocidades de reacción

El cambiar la temperatura constituye la forma más sencilla de alterar la velocidad de una reacción química. Al aumentar la temperatura, se incrementa la energía cinética de las moléculas y tienen lugar más colisiones. También existe una mayor probabilidad de que las moléculas que chocan tengan suficiente energía para reaccionar. En la figura 6-9 podemos ver cómo las energías medidas de las

FIGURA 6-9

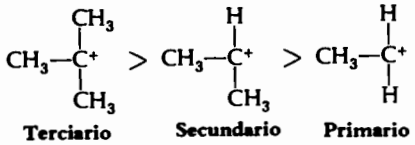


Relación de la energía media con la temperatura, siendo $T_3 > T_2 > T_1$ (el área delimitada por cada curva representa el número total de moléculas). $\Delta G^{\ddagger}$ es la energía de activación de una reacción determinada.

moléculas varían con la temperatura. En una reacción determinada, con una energía de activación $\Delta G^{\ddagger}$, al aumentar la temperatura aumentará el número de moléculas con la suficiente energía para sobrepasar la barrera de energía.

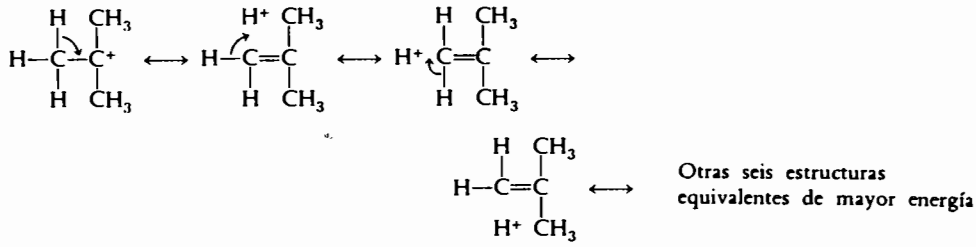
Un catalizador aumenta la velocidad de una reacción disminuyendo la energía de activación. Los disolventes pueden acelarar o disminuir la velocidad, según sean sus efectos sobre los reactivos y los estados de transición. En el caso de que se generen iones, la reacción suele transcurrir de forma más rápida en disolventes polares porque el estado de transición iónico queda estabilizado por interacciones dipolares favorables.

Los factores estructurales que inciden sobre los efectos inductivos, estéricos y de resonancia, pueden incrementar o disminuir las velocidades de reacción de una forma análoga a como ejercen sus efectos sobre los equilibrios (sec. 6-2). Por ejemplo, las reacciones que transcurren a través de un carbocatión terciario son más rápidas que las que lo hacen a través de uno secundario, y éstas, a su vez, más rápidas que las que transcurren a través de un carbocatión primario. Las velocidades son, por supuesto, un reflejo de las diferencias relativas en las energías de los estados de transición. Podemos, no obstante, relacionar las estabilidades de los estados de transición con las estabilidades relativas de los carbocationes intermedios (sec. 6-5*C*).



Estabilidad relativa de los carbocationes

Las estabilidades relativas de los carbocationes se atribuyen en general al efecto electrón-dador del grupo alquilo (secs. 6-2*A* y 6-4*A*). Si aceptamos que un grupo metilo puede estabilizar un carbocatión por hiperconjugación (sec. 6-4*B*), quedará claro que tres grupos metilo serán más efectivos.



Para explicar el aumento de reactividad de los carbocationes unidos a un átomo de oxígeno, o de los aniones o cationes unidos a un anillo aromático, se utiliza un razonamiento similar. En todos los casos las velocidades relativas aumentan a medida que $\Delta G^{\ddagger}$ de la reacción disminuye.

PROBLEMA 6-37

Represente diagramas de perfil de energía para (i) una reacción que transcurra a través de un intermedio carbocatiónico primario, (ii) una reacción que transcurra a través de un intermedio carbocatiónico secundario, y (iii) una que transcurra a través de un intermedio carbocatiónico terciario. Utilice un diagrama único, situando arbitrariamente los productos de partida a la misma energía, y suponiendo que la formación del carbocatión es la etapa que controla la velocidad de la reacción, en todos los casos.

PROBLEMA 6-38

a Proponga una explicación para el hecho de que las estabilidades de los carbaniones alquil-sustituidos sigan un orden opuesto al de los carbocationes, es decir, pri > sec > terc.

b Justifique la mayor estabilidad de un carbanión conectado a un anillo de benceno (carbanión bencílico) con respecto a un carbanión unido a alquilo.

E. Cinética de las reacciones

El estudio de las velocidades de reacción es la llamada *cinética*. La cinética es una herramienta valiosa para estudiar un mecanismo, ya que proporciona una medida de las velocidades de reacción, y una indicación sobre el número y la naturaleza de las moléculas que intervienen en la etapa que controla la velocidad.

Los experimentos se llevan a cabo a temperaturas controladas con precisión, y con ajustadas determinaciones de las concentraciones de reactivos. A medida que transcurre la reacción, la disminución en la concentración de reactivo, o el aumento de la concentración de producto, pueden determinarse en función del tiempo transcurrido. Los datos obtenidos se incorporan a una expresión matemática denominada *ecuación de velocidad*, que relaciona las velocidades con las concentraciones (o, más propiamente, con las actividades) a través de una constante de proporcionalidad, la *constante de velocidad específica k*.

$$\text{Velocidad} = k\,[\text{A}]\,[\text{B}]\ldots$$

TABLA 6-11

Observaciones cinéticas y deducciones mecanísticas frecuentes.

Observación cinética		Deducción mecanística	
Expresión de velocidad	Orden	Molecularidad	Reacción probable
$k\|A\|$	Primero	1	$A \longrightarrow \ddagger$
$k\|A\|\|B\|$	Segundo	2	$A + B \longrightarrow \ddagger$
$k\|A\|\|A\|$ o $k\|A\|^2$	Segundo	2	$2A \longrightarrow \ddagger$

La dependencia de la velocidad con respecto a la concentración de reactivos es el *orden* de la reacción. En una *reacción de primer orden*, la velocidad varía en relación a la concentración de sólo un reactivo, mientras que en una *reacción de segundo orden* la velocidad es proporcional a la concentración de dos reactivos, o al cuadrado de la concentración de uno.

Cuando la cinética experimental muestra estas dependencias sencillas, podemos deducir que, a nivel molecular, en una reacción de primer orden sólo una molécula alcanza el estado de transición, mientras que en la de segundo orden dos moléculas se combinan al llegar al mismo. Estas deducciones sobre la participación molecular se denominan *molecularidad* de la reacción. Las situaciones cinéticas más frecuentes se recogen en la tabla 6-11.

Los estudios cinéticos pueden aplicarse únicamente al estado de transición de la etapa que controla la velocidad. Para desarrollar una descripción mecanística más completa hay que considerar además muchos otros factores. Los productos y subproductos han de ser identificados. En muchos casos los intermedios de reacción pueden ser detectados. Los cambios en la configuración de algunos átomos a medida que transcurre la reacción (estereoquímica, cap. 4) pueden ser de gran importancia en la elucidación del mecanismo. Las conclusiones finales son mejores cuantos más datos se conocen experimentalmente, y dependen también del razonamiento lógico con el que se desarrolla la descripción mecanística.

6-6 RESUMEN

La mayoría de compuestos orgánicos son ácidos de Brönsted potenciales porque pueden ceder un protón a un reactivo básico. Desde un punto de vista práctico, sin embargo, los hidrocarburos son unos dadores de protones tan débiles que no tienen utilidad como ácidos. En algunos casos especiales, la base conjugada de un hidrocarburo puede ser utilizada como reactivo básico de carácter fuerte.

La mayor parte de ácidos orgánicos comunes poseen un átomo de hidrógeno unido a un N, O o S. Los ácidos carboxílicos y los fenoles son ácidos en medio acuoso; los alcoholes, aunque son algo menos ácidos que el agua, son útiles como reactivos básicos bajo la forma de sus bases conjugadas. Las aminas son las bases comunes de la química orgánica. La transferencia rápida de protones que tiene lugar en la mayoría de procesos ácido-base conduce a constantes de equilibrio que pueden relacionarse fácilmente con las diferencias de energía libre (ΔG°) entre reactivos y productos.

Las variaciones estructurales tienen una marcada influencia sobre la acidez. Los efectos pueden atribuirse a factores inductivos, estéricos y de resonancia. Los

efectos inductivos tienden a ser pequeños, y decrecen rápidamente con la distancia respecto al grupo ácido. El efecto estérico más frecuente sobre la acidez es la inhibición de la solvatación o de la resonancia. Los requerimientos estéricos relacionados con la acidez de Brönsted son en general despreciables, porque el protón es muy pequeño, pero esto puede no ser así con otros ácidos de Lewis.

Los principales efectos sobre la acidez resultan de las interaciones de resonancia en las moléculas conjugadas. El método de la resonancia es un concepto de gran importancia que puede utilizarse para interpretar gran número de efectos estructurales sobre los equilibrios químicos y las velocidades de reacción. La resonancia explica la estabilización de una molécula o ion por la deslocalización de electrones.

Las representaciones estructurales de la resonancia se generan por movimiento de electrones no enlazantes y de enlaces a través de un sistema conjugado, sin alterar la posición de los núcleos. Estas estructuras resonantes se utilizan tan sólo para representar la molécula real, un híbrido de las estructuras resonantes contribuyentes. La estabilización que la resonancia confiere a una molécula, denominada energía de resonancia o de deslocalización, puede ser evaluada por distintos métodos físico-químicos.

La mayor parte de las reacciones orgánicas son procesos lentos, por lo que las velocidades de reacción son más importantes que los equilibrios. Las velocidades están relacionadas con la energía de activación, que es la energía requerida para llevar a los reactivos a la configuración del punto de energía más alta del proceso, el denominado estado de transición. La estructura y el medio afectan a la energía de activación y a las velocidades de reacción correspondientes de una forma análoga a como afectan al equilibrio.

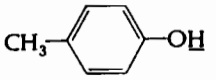
Un importante objetivo del químico moderno es hacer uso de la información cinética y estructural para desarrollar un esquema del mecanismo de una reacción concreta lo más detallado posible. Los intermedios pueden identificarse a partir de datos experimentales indirectos, o en algunos casos, por aislamiento. Los estados de transición pueden deducirse pero no identificarse o aislarse. El orden de reacción, la molecularidad, y la naturaleza de la etapa que controla la velocidad pueden derivarse del estudio de la cinética de la reacción.

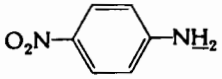
Las principales reacciones orgánicas pueden clasificarse como adiciones, sustituciones o eliminaciones. Otra subclasificación, como nucleófilas o electrófilas, se refiere a la naturaleza de la interacción reactivo-sustrato. El objetivo de la clasificación y del mecanismo es explicar, predecir y correlacionar el curso de las reacciones orgánicas.

6-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

6-39 Las siguientes bases se utilizan frecuentemente en el laboratorio: $CH_3CO_2^-Na^+$, $(C_2H_5)_3N$, $C_2H_5O^-Na^+$, $(CH_3)_3CO^-Na^+$, $(C_6H_5)_3C^-Na^+$. ¿Cuál de ellas bastará, en cada uno de los casos siguientes, para arrancar uno de los protones subrayados, e iniciar reacciones de este modo? (Se refiere a arrancar > 50 % de protones.)

a $C_6H_5NH_2$ d $(NC)_2CH_2$

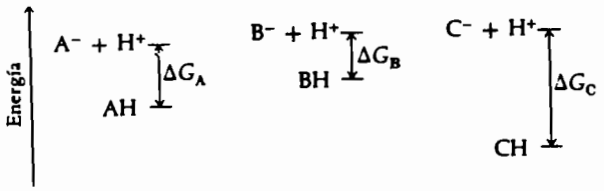
b $CH_3CH{=}CHCH_3$ e 

c $C_2H_5COCH_3$ f 

6-40 Los ácidos dicarboxílicos en los que los dos grupos carboxilo están lo suficientemente separados entre sí como para no interaccionar de forma apreciable poseen valores de K_{a1} aproximadamente el doble que los ácidos monocarboxílicos normales. Proponga una explicación para esta observación experimental.

6-41 Represente un diagrama de perfil de energía para una reacción exergónica en tres etapas, en la que el primer intermedio sea más estable que el segundo, y la segunda etapa controle la velocidad. Indique sobre el esquema $\Delta G°$, $\Delta G^{\ddagger}$, y las posiciones de los estados de transición y de los intermedios.

6-42 Las relaciones de energía de tres ácidos hipotéticos se indican a continuación.

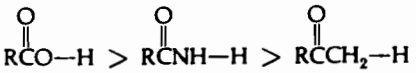


a ¿Cuál será el ácido más fuerte?

b ¿Qué ácido será termodinámicamente más estable?

c ¿Cuál tendrá la base conjugada más estable termodinámicamente?

6-43 Explique la observación de que el orden de acidez de los ácidos carboxílicos, amidas y cetonas es



6-44 El calor de combustión del propileno es 492 kcal/mol (2.057 kJ/mol), y el del ciclopropano 500 kcal/mol (2.090 kJ/mol). ¿Qué isómero es termodinámicamente más estable?

6-45 Utilice diagramas de energía para mostrar que:

a Los ácidos con pK_a mayor que cero se hacen más ácidos a medida que la diferencia de energía libre entre el ácido y la base conjugada *decrece*.

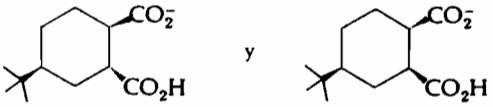
b Los ácidos con pK_a menor que cero se hacen más ácidos a medida que la diferencia de energía libre entre el ácido y la base conjugada *aumenta*.

6-46 Prediga qué miembro de cada una de las siguientes parejas de compuestos es un ácido más fuerte:

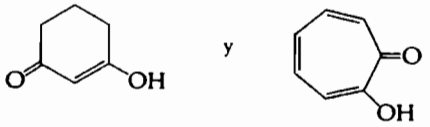
a *m* y *p*-cianofenol

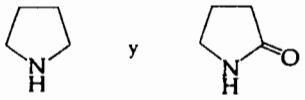
b $CH_2=CHCH_2OH$ y $CH_3CH=CHOH$

c $NCCH_2CN$ y $NCCH_2CH_2CN$

d 

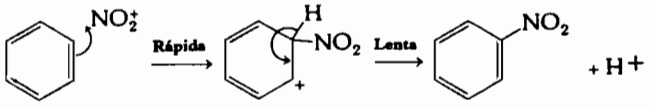
e F_2CHCH_2OH y CH_3CF_2OH

f 

g 

6-47 Explique por qué el ácido acético se comporta como una base en ácido sulfúrico del 100 por 100.

6-48 El mecanismo normalmente aceptado para sustituir un hidrógeno por un grupo nitro en un anillo aromático es



Suponiendo que el nitrobenceno obtenido sea más estable que el producto inicial.

a Represente un diagrama de perfil energético de la reacción.

b Señale los estados de transición del esquema con el signo ‡.

c Señale los intermedios con la letra I.

d Dibuje la(s) estructura(s) del (de los) intermedio(s) presente(s) y señale dónde se encuentra(n) en el diagrama de energía.

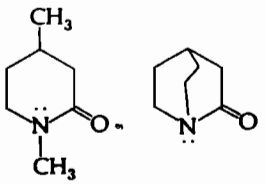
e Indique sobre el esquema la energía libre de activación $\Delta G^{\ddagger}$.

f Indique sobre el esquema la energía libre ΔG° de la reacción.

6-49 Proponga una explicación para el hecho de que la guanidina $[HN=C(NH_2)_2]$ sea una base muy fuerte en agua.

6-50 El efecto electrón-atrayente de un grupo trifluorometilo (CF_3) sobre moléculas insaturadas se atribuye a menudo a la hiperconjugación del enlace C–F. Escriba estructuras resonantes para dicha interacción en la *p*-trifluorometil-*N*,*N*-dimetilanilina.

***6-51** Los dos compuestos indicados abajo poseen propiedades muy distintas. El compuesto **A** es neutro y absorbe en el IR a 1.670 cm^{-1} (6,0 μ); el compuesto **B** se disuelve en ácido clorhídrico del 5 por 100 y absorbe en el IR a 1.720 cm^{-1} (5,8 μ). Explique estas diferencias.



A B

6-52 La energía de activación de Arrhenius E_a se relaciona con la entalpia de activación mediante la ecuación

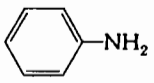
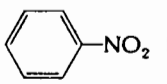
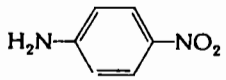
$$E_a = \Delta H^{\ddagger} + RT$$

Calcule la diferencia entre estos dos parámetros energéticos para una reacción efectuada a 25°.

• **6-53** Proponga una explicación para la diferencia entre los momentos dipolares de cada uno de los siguientes ejemplos:

a CH_3CH_2Cl (μ = 2,05 D) frente a $CH_2{=}CHCl$ (μ = 1,44 D)

b CH_3CH_2CHO (μ = 2,73 D) frente a $CH_2{=}CHCHO$ (μ = 3,11 D) frente a $CH_3CH{=}CHCHO$ (μ = 3,67 D)

c  (μ = 1,53 D) y  (μ = 3,95 D) frente a  (μ = 6,1 D)

6-54 Explique por qué el aleno (1,2-propadieno) no se clasifica como molécula conjugada. Utilice un esquema de orbitales en su razonamiento.

6-55 Cuando el 1,2-dimetil-1,3-ciclopentadieno se trata con hidróxido y a continuación se acidifica, se obtiene una mezcla de tres dimetilciclopentadienos isómeros. Proponga estructuras y nombres IUPAC para los mismos.

6-56 **a** Represente un diagrama de perfil de energía para la secuencia **A** → **B** → **C** → **D**, utilizando los valores de energía para cada etapa indicados abajo.

b Señale la posición de **A**, **B**, **C** y **D** en el diagrama.

c Indique la etapa que controla la velocidad de la secuencia.

d Determine el valor de la energía libre ΔG° de la secuencia, y la energía libre de activación $\Delta G^{\ddagger}$.

	ΔG°, kcal/mol	$\Delta G^{\ddagger}$ kcal/mol
A → **B**	10	20
B → **C**	5	15
C → **D**	−10	5

***6-57** Dos isómeros **A** y **B** de fórmula molecular $C_8H_8O_2$ pueden ser fácilmente separados por su distinta acidez. El isómero **A** es soluble en hidróxido sódico acuoso y bicarbonato sódico; el isómero **B** sólo es soluble en hidróxido sódico acuoso. El espectro de RMN de **A** se reproduce en la figura 6-10 y el de **B** en la figura 6-11. Identifique los dos isómeros.

FIGURA 6-10

Espectro de RMN del compuesto A (prob. 6-57).

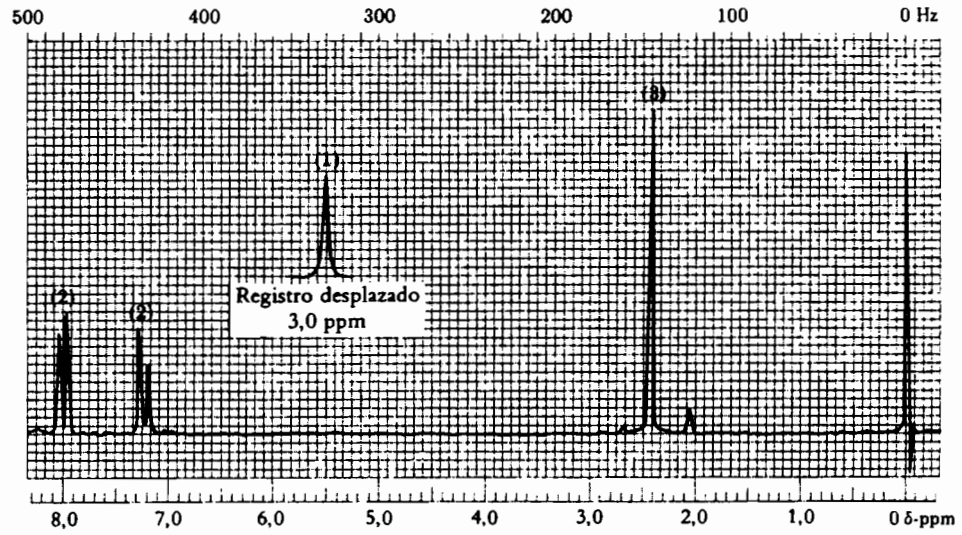
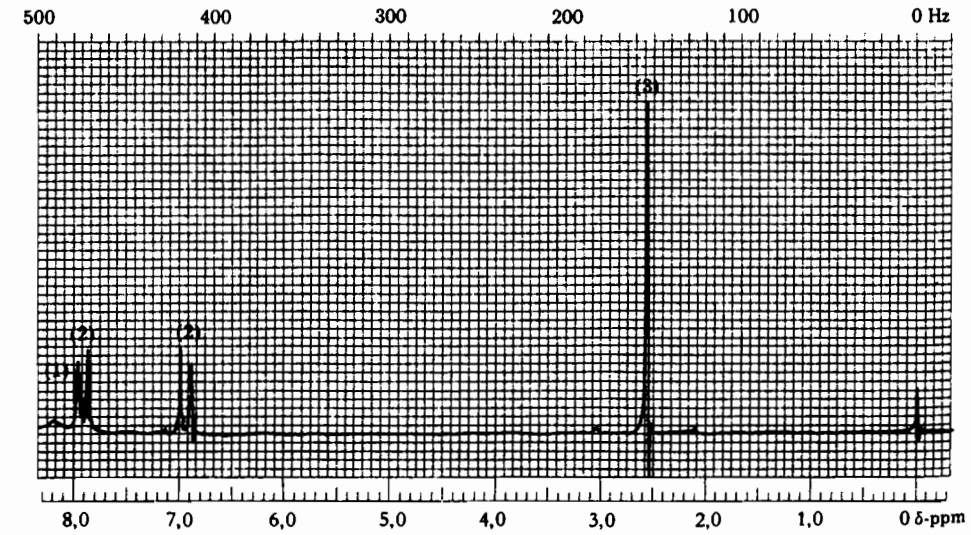


FIGURA 6-11

Espectro de RMN del compuesto B (prob. 6-57).



7 ADICIONES NUCLEOFILAS AL GRUPO CARBONILO. ALDEHIDOS Y CETONAS

7-1 REACTIVIDAD DEL GRUPO CARBONILO

A. Polaridad. B. Reactividad nucleófila y electrófila. C. Factores electrónicos y estéricos.

7-2 CIANURO COMO NUCLEOFILO. REACCION DE LA CIANHIDRINA

A. Adición de HCN. B. Factores electrónicos. C. Las cianhidrinas en la naturaleza. D. Adición de otros ácidos.

7-3 OXIGENO O AZUFRE COMO NUCLEOFILO. ACETALES, CETALES E HIDRATOS

A. Adición de alcoholes. B. Adición de agua. C. Adición de tioles.

7-4 HIDRURO COMO NUCLEOFILO. REDUCCION

A. Hidruros metálicos complejos. B. Estereoquímica de la reducción con hidruros. C. Transferencia de hidruro desde el carbono. D. Inducción asimétrica en la transferencia de hidruro.

7-5 CARBONO COMO NUCLEOFILO. COMPUESTOS ORGANOMETALICOS

A. Naturaleza de los compuestos organometálicos. B. Preparación de compuestos organometálicos. C. Reacción de Grignard. D. Otros reactivos organometálicos. E. Síntesis con reactivos de Grignard.

7-6 EL ATOMO DE CARBONO EN α

A. Enolización de aldehídos y cetonas. B. Aniones enolato.

7-7 ADICION-DESHIDRATACION. REACCION ALDOLICA

A. Adición. B. Deshidratación. C. Utilidad sintética de la reacción aldólica. D. Otros aniones estabilizados.

7-8 NITROGENO COMO NUCLEOFILO

A. Iminas y enaminas. B. Transaminación. C. Derivados de los compuestos carbonílicos.

7-9 ADICION NUCLEOFILA A ANALOGOS CARBONILICOS

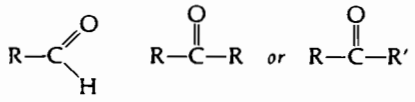
A. Adición nucleófila a nitrilos. B. Adición nucleófila a iminas.

7-10 RESUMEN

A. Química de los compuestos carbonílicos. B. Reacciones de aldehídos y cetonas. C. Reacciones de análogos carbonílicos.

7-11 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Comenzamos nuestro estudio de las reacciones orgánicas con la química de los aldehídos y cetonas. Estas dos clases de compuestos contienen el grupo carbonilo, con un oxígeno unido al carbono mediante un doble enlace. Sus reacciones son tan similares desde el punto de vista mecanístico que se tratan conjuntamente en el mismo capítulo.



Aldehído **Cetona**
(R y R' representan grupos alquilo o arilo

Los aldehídos y las cetonas son compuestos de una importancia extraordinaria. Algunos, como la acetona (CH_3COCH_3) o la etil metil cetona ($CH_3COCH_2CH_3$), se utilizan en gran escala como disolventes. Las soluciones acuosas concentradas de formaldehído (HCHO) se utilizan para preservar tejidos animales para su estudio biológico. Algunos productos naturales complejos, como los carbohidratos (cap. 15) y las hormonas esteroides (cap. 16), contienen estructuras carbonílicas de aldehídos y cetonas, junto a otros grupos funcionales.

Los grupos carbonilo son instaurados, además de polares, y sus reacciones pueden entenderse fácilmente con las teorías electrónicas que hemos introducido en los capítulos precedentes. Una de las reacciones más importantes sobre el grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas es la adición al doble enlace carbono-oxígeno. Veremos que las adiciones a los grupos carbonilo constituyen la base de una gran variedad de procesos de utilidad sintética, así como numerosos ejemplos importantes de mecanismos de reacción.

El doble enlace es, sin embargo, tan sólo un factor a considerar en el proceso de la adición. La química de los compuestos carbonílicos constituye nuestro primer ejemplo de los muchos parámetros que influyen sobre la reactividad de los grupos funcionales. También tendremos en cuenta la característica del segundo componente de dichas reacciones, los reactivos nucleófilos necesarios para las mismas.

7-1 REACTIVIDAD DEL GRUPO CARBONILO

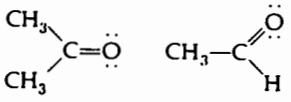
En el capítulo 2 vimos dos tipos de compuestos instaurados: los que contienen dobles y triples enlaces carbono-carbono, y los que poseen átomos de carbono enlazados de forma múltiple con algún otro elemento (heteroátomo). En este último caso, el segundo elemento, en general nitrógeno u oxígeno, es más electronegativo que el carbono.

Las dos clases de compuestos insaturados sirven de ejemplo de grupos funcionales polares y no polares. La principal razón para considerarlas por separado es que sus reacciones de adición tienden a ocurrir bajo condiciones diferentes. Este capítulo trata del grupo carbonilo polar, y el capítulo 11 cubrirá las adiciones a los enlaces múltiples carbono-carbono, relativamente no polares.

A. Polaridad

La principal característica del grupo carbonilo se puede predecir examinando su estructura electrónica. Podemos ver que el átomo de carbono se halla unido al oxígeno, más electronegativo (sec. 1-4). El desequilibrio de densidad electrónica resultante conduce a un dipolo permanente de 2-3 debyes (D), en el caso de compuestos carbonílicos simples. *El carbonilo es un grupo polar.*

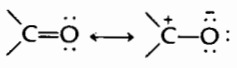




Acetona (2-Propanona) μ = 2,84 D

Acetaldehído (Etanol) μ = 2,73 D

En términos de resonancia, podemos representar el grupo carbonilo bajo dos estructuras contribuyentes **A** y **B.**



A B

La estructura resonante **A** constituye la representación mejor del carbonilo, pues en ella todos los átomos poseen su octeto de electrones completo. La inclusión de la estructura **B** pone de relieve el carácter polar del doble enlace.

PROBLEMA 7-1

a Utilice una flecha para indicar la dirección del dipolo en cada uno de los grupos carbonilo de la ciclohexanona, 1,2-ciclohexadiona y 1,4-ciclohexadiona.

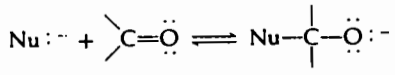
b Asignando un valor de 3 D al momento de un grupo carbonilo, prediga el momento dipolar de cada una de las moléculas del apartado *(a)*.

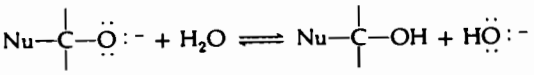
B. Reactividad nucleófila y electrófila

Las representaciones polares del grupo carbonilo indican que el átomo de carbono deberá ser algo positivo, y el oxígeno algo negativo. Ello sugiere dos posibles modos de reacción para el grupo. El átomo de carbono deficiente de electrones (electrófilo) podrá reaccionar con nucleófilos (fig. 7-1*a*), mientras que el átomo de oxígeno rico en electrones (nucleófilo) podrá reaccionar con electrófilos (figura 7-1*b*). Los dos procesos, tomados en su conjunto, representan una forma de adición de los elementos de un nucleófilo ($Nu:^-$) y de un electrófilo (E^+) sobre el doble enlace carbono-oxígeno.

En la mayoría de adiciones al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas intervienen ambas etapas, aunque solemos clasificar dichas reacciones como adiciones nucleófilas, porque el cambio más significativo que tiene lugar es la formación de enlace con el átomo de carbono carbonílico, mediante un reactivo rico en electrones.

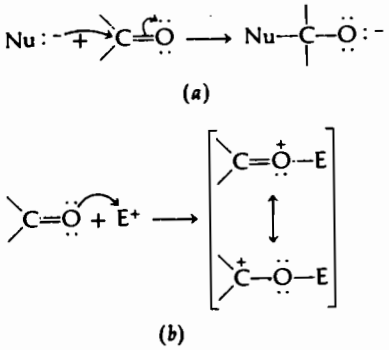
El orden de adición depende de la naturaleza del reactivo y de las condiciones de la reacción. Bajo condiciones básicas, en general se adiciona en primer lugar el nucleófilo al carbono carbonílico (fig. 7-1*a*). *La capacidad del oxígeno para acomodar el par electrónico sobrante facilita el ataque al carbono.* La reacción se completa normalmente con la abstracción de un protón (el electrófilo) del disolvente.





PROBLEMA 7-2 | **¿Podríamos esperar que ocurriera una adición nucleófila si el oxígeno carbonílico no fuera capaz de acomodar el par electrónico sobrante, cedido por el nucleófilo?**

FIGURA 7-1

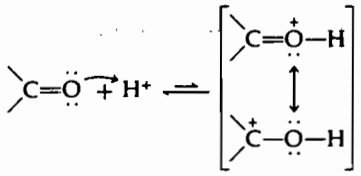


(*a*)

(*b*)

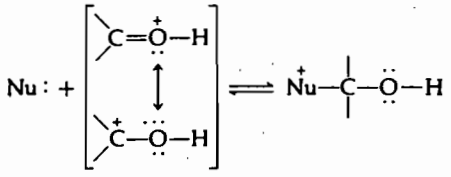
***(a)* Adición nucleófila al grupo carbonilo, y *(b)* Adición electrófila al grupo carbonilo.**

Muchas reacciones de adición a los compuestos carbonílicos son catalizadas por ácidos, ya que dichos compuestos son bases de Lewis, por el par de electrones no compartidos del oxígeno. En solución ácida, se encuentra presente una pequeña, pero importante, concentración de grupo carbonilo protonado (ácido conjugado).



Base de Lewis **Acido conjugado**

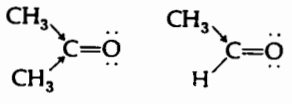
El ácido conjugado será sin duda un electrófilo mucho más reactivo que el compuesto carbonílico neutro. Incluso los nucleófilos de poca reactividad intrínseca pueden reaccionar con aldehídos y cetonas protonados para formar aductos. Cuando las reacciones se llevan a cabo en medio ácido, el nucleófilo es por lo general eléctricamente neutro.



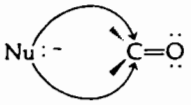
En las secciones siguientes de este capítulo estudiaremos las adiciones nucleófilas a los compuestos carbonílicos, bajo condiciones básicas o ácidas. En el capítulo 8 veremos que los grupos carbonilo de los ácidos carboxílicos y de sus derivados siguen un esquema de reactividad similar, aunque el resultado final sea una sustitución en vez de una adición.

C. Factores electrónicos y estéricos

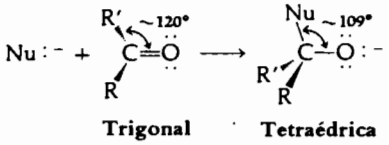
Los aldehídos son en general más reactivos que las cetonas frente a los nucleófilos. Este hecho experimental puede atribuirse a una combinación de factores electrónicos y estéricos. Recordemos que los grupos alquilo son débilmente electrón-dadores, en comparación con el átomo de hidrógeno (sec. 6-4*B*). El carbono del carbonilo de una cetona posee dos grupos dadores de electrones, mientras que el de un aldehído posee sólo uno. Por ello, tiene menor tendencia a atraer un nucleófilo. *El grupo carbonilo de aldehído es más electrófilo.*



Los factores estéricos también juegan un papel en las reactividades relativas de los aldehídos y las cetonas. El carbono y los tres átomos unidos directamente a él se encuentran sobre un plano común, con ángulos de enlace cercanos a 120° (trigonal). La descripción orbitálica de un grupo carbonilo queda bien representada mediante una hibridación sp^2 del átomo de carbono (sec. 3-3*B*), con el orbital *p* recubriéndose con un orbital *p* del átomo de oxígeno. Un nucleófilo podrá aproximarse al carbonilo por cualquiera de los dos lados del plano molecular, con la misma probabilidad.



La formación de un nuevo enlace cambia la configuración del átomo de carbono, que pasa de trigonal a tetraédrica. En consecuencia, los átomos unidos al mismo pasan a estar más juntos entre sí.



Una cetona posee dos grupos alquilo o arilo unidos al carbono carbonílico, mientras que un aldehído tiene un hidrógeno y un grupo orgánico. Por tanto, la adición sobre una cetona produce una mayor compresión en el estado de transición que conduce al producto, y una menor velocidad de reacción.

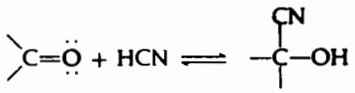
PROBLEMA 7-3 **Aunque se admite en general que un grupo arilo es electrón-atrayente con respecto a un grupo alquilo, los aldehídos aromáticos son menos reactivos que los alifáticos. Utilice los conceptos de resonancia para explicar este hecho.**

PROBLEMA 7-4 **Los calores de formación de aldehídos y cetonas isómeros indican que las cetonas suelen ser unas 5-10 kcal/mol (20-40 kJ/mol) más estables que los aldehídos. Utilice las estructuras resonantes de la acetona (2-propanona) y del propanal para explicar de forma racional esta observación general.**

7-2 CIANURO COMO NUCLEOFILO. REACCION DE LA CIANHIDRINA

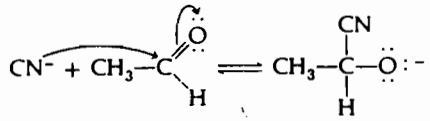
A. Adición de HCN

Una de las adiciones más simples al grupo carbonilo es la *reacción de la cianhidrina*, en la que se adiciona HCN a aldehídos y cetonas poco impedidos, formándose *2-hidroxinitrilos*, conocidos como cianhidrinas.

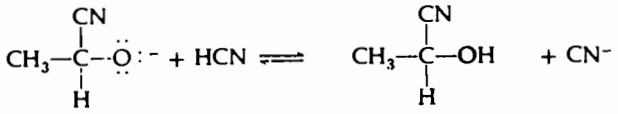


Cianhidrina

El estudio cuidadoso de la reacción de la cianhidrina ha proporcionado la base mecanística de su interpretación. El anión cianuro, el nucleófilo, se adiciona al carbono carbonílico produciendo un anión oxigenado intermedio inestable (un alcóxido). El alcóxido, una base fuerte, abstrae a continuación un protón del disolvente o de otra molécula del ácido débil HCN. Por cada molécula de cianhidrina formada, se produce un nuevo ion cianuro.



Acetaldehído (Etanal) **Alcóxido**



Cianhidrina del acetaldehído (2-Hidroxipropanonitrilo)

PROBLEMA 7-5

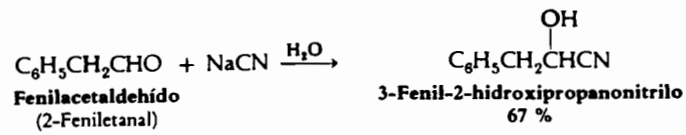
La velocidad de formación de cianhidrina es proporcional a las concentraciones de compuesto carbonílico y de cianuro.

Velocidad = k [$\geq$C=O][CN^-]

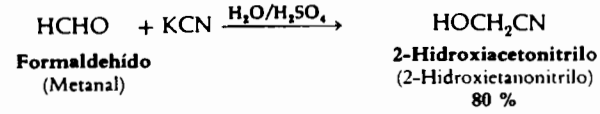
a ¿Cuál es la etapa que controla la velocidad de la reacción?

b ¿Qué indica la anterior ecuación de velocidad con respecto al papel del protón en el proceso?

El cianuro de hidrógeno, gas sumamente tóxico, es el reactivo generalmente utilizado en procesos industriales de formación de cianhidrinas. En el laboratorio se emplean cianuro sódico o potásico acuosos, en solución tamponada ácida, como fuente de HCN. La reacción de la cianhidrina es de utilidad sintética, porque se forma un nuevo enlace carbono-carbono y el producto posee dos grupos funcionales (hidroxilo y nitrilo) que pueden servir para posteriores reacciones.



Fenilacetaldehído (2-Feniletanal) **3-Fenil-2-hidroxipropanonitrilo** 67 %



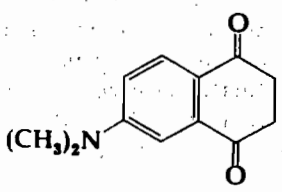
Formaldehído (Metanal) **2-Hidroxiacetonitrilo** (2-Hidroxietanonitrilo) 80 %

PROBLEMA 7-6 **Escriba la ecuación química de la reacción de cada uno de los siguientes compuestos con un equivalente de HCN.**

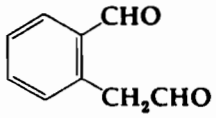
a $CH_3COCH_2CH_2CHO$

b $C_6H_5COCH_2CH_2COCH_3$

c

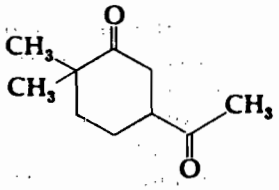


d



e ***m*-Acetilbenzoato de metilo**

f



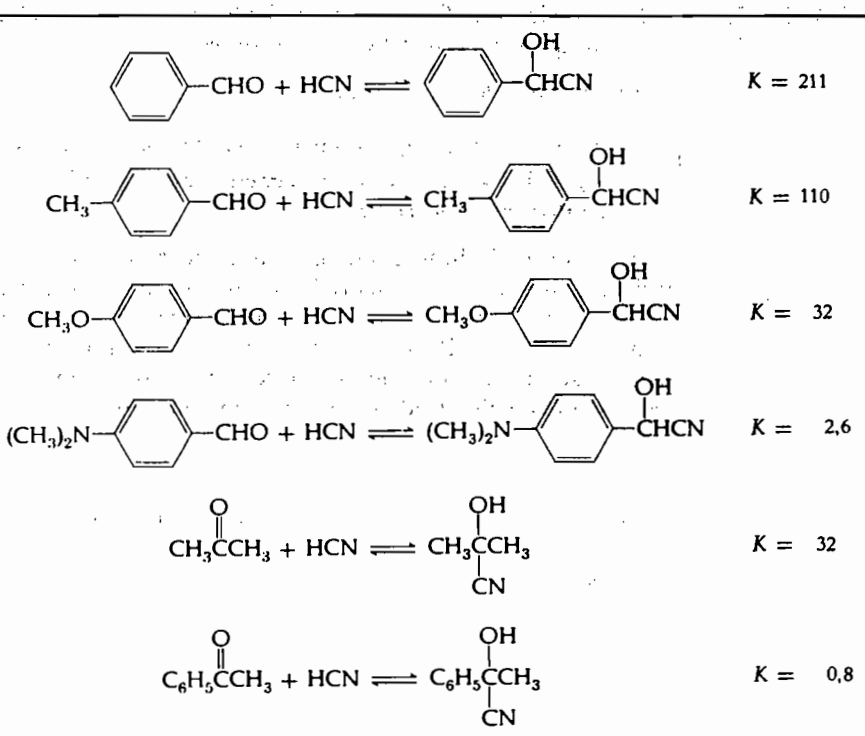
B. Efectos electrónicos

La adición de HCN a un grupo carbonilo es una reacción reversible. Las constantes de equilibrio, que han sido determinadas para la formación de cianhidrinas de

TABLA 7-1

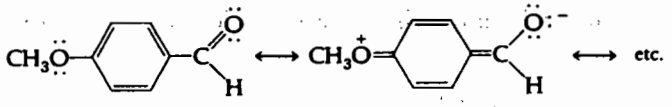
Factores electrónicos en la formación de cianhidrinas (a 20° en etanol del 96 %).

$$K = \frac{[\text{cianhidrina}]}{[\text{carbonilo}][HCN]}$$



muchos compuestos carbonílicos (tabla 7-1), ilustran de qué manera los factores electrónicos afectan a la reacción.

Consideremos las constantes de equilibrio en el caso de dos aldehídos aromáticos, el benzaldehído (K = 211) y el *p*-metoxibenzaldehído (K = 32). El grupo metoxilo es electrón-dador, y aporta densidad electrónica al grupo carbonilo por deslocalización a través del anillo bencénico (sec. 6-4). La interacción entre el grupo metoxilo electrón-dador, y el grupo carbonilo electrón-atrayente es favorable. El resultado es que el *p*-metoxibenzaldehído está estabilizado por resonancia más que lo que está el benzaldehído.

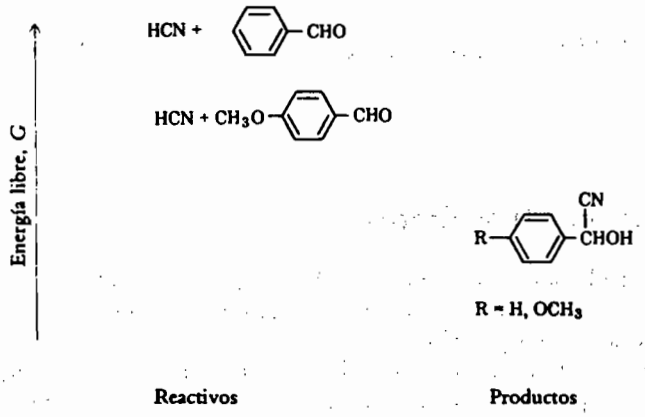


La constante de equilibrio de cualquier reacción depende de la *diferencia* de energía libre estándar ΔG° entre los reactivos y los productos (sec. 6-1C). Podemos por tanto considerar el efecto del grupo metoxilo sobre la estabilidad de la cianhidrina formada.

En la cianhidrina ya no está presente el grupo carbonilo. La interacción entre el sustituyente metoxilo y el carbonilo original ha desaparecido. Si suponemos arbitrariamente que las cianhidrinas del benzaldehído y del *p*-metoxibenzaldehído se encuentran próximas en energía, queda clara la razón de las distintas constantes de equilibrio de las dos reacciones. La reacción del HCN con el benzaldehído es más exergónica. La figura 7-2 ilustra gráficamente esta comparación.

FIGURA 7-2

Energías libres relativas en la reacción de la cianhidrina. (Productos situados arbitrariamente a la misma energía.)



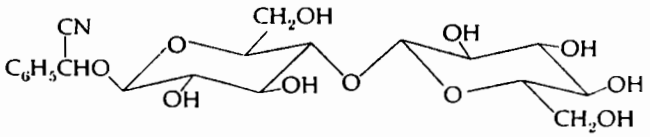
PROBLEMA 7-7 **Explique los valores relativos de las constantes de equilibrio de la formación de las cianhidrinas de la acetona y de la acetofenona (1-feniletanona) (tabla 7-1).**

PROBLEMA 7-8 **Las constantes de equilibrio de formación de la cianhidrina de la ciclopentanona y de la ciclohexanona son aproximadamente 50 y 1.000, respectivamente. Dé una explicación razonable, teniendo en cuenta el cambio de interacciones estéricas en cada caso.**

C. Las cianhidrinas en la naturaleza

Algunos árboles frutales contienen cianhidrinas. Las semillas de las cerezas, los melocotones, las ciruelas y los albaricoques contienen cianhidrinas de moléculas muy complejas. El olor y sabor de las almendras (semillas del almendro) se deben, en parte, al benzaldehído y a la cianhidrina del benzaldehído.

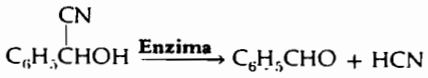
De las semillas de albaricoque puede aislarse un derivado carbohidrato (capítulo 15) de la cianhidrina del benzaldehído. El compuesto, conocido como amigdalina, ha atraído considerable interés como medicamento potencial, aunque controvertido, para el tratamiento del cáncer. La amigdalina, y el derivado de la glucosa y la cianhidrina del benzaldehído, relacionado con la anterior, se conocen como Laetrile.



Amigdalina

Un interesante ejemplo de adaptación por la naturaleza de la reacción de la cianhidrina viene ilustrado por el líquido defensivo segregado por un miriápodo africano. El líquido sirve para eliminar a los enemigos del miriápodo liberando HCN. Pero ¿cómo puede el miriápodo almacenar el HCN sin morir él mismo?

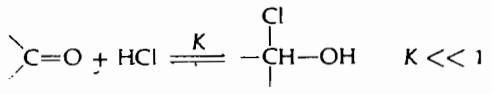
La respuesta es: bajo la forma de la cianhidrina del benzaldehído. A medida que el miriápodo libera el fluido defensivo, se activa una enzima que cataliza la conversión del compuesto en benzaldehído y HCN.



D. Adición de otros ácidos

Hemos considerado con algún detalle la adición de HCN al grupo carbonilo. Podemos preguntarnos si otros ácidos comunes, como el HCl, pueden también adicionarse de forma parecida.

En realidad, la adición es posible, pero los productos no pueden ser aislados, ya que los equilibrios se encuentran muy desplazados hacia el lado de los reactivos.



El origen de este equilibrio desfavorable puede atribuirse a las energías de los enlaces que se forman y rompen. La adición de HCN es unas 11 kcal/mol (46 kJ/mol) más favorable que la adición de HCl.

PROBLEMA 7-9

La adición de HCN a un compuesto carbonílico es mucho más favorable que la adición de HCl. Considere las energías de los enlaces que se forman y rompen en la reacción para calcular el calor de reacción en cada caso.

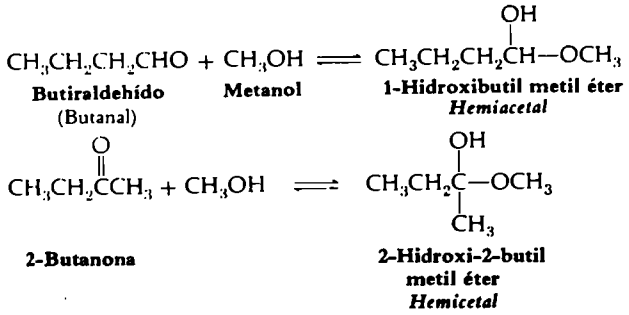
H—C≡N = 130 kcal/mol (544 kJ/mol)
H—Cl = 103 kcal/mol (431 kJ/mol)
C—CN = 122 kcal/mol (511 kJ/mol)
C—Cl = 84 kcal/mol (352 kJ/mol)

7-3 OXIGENO O AZUFRE COMO NUCLEOFILO. ACETALES, CETALES E HIDRATOS

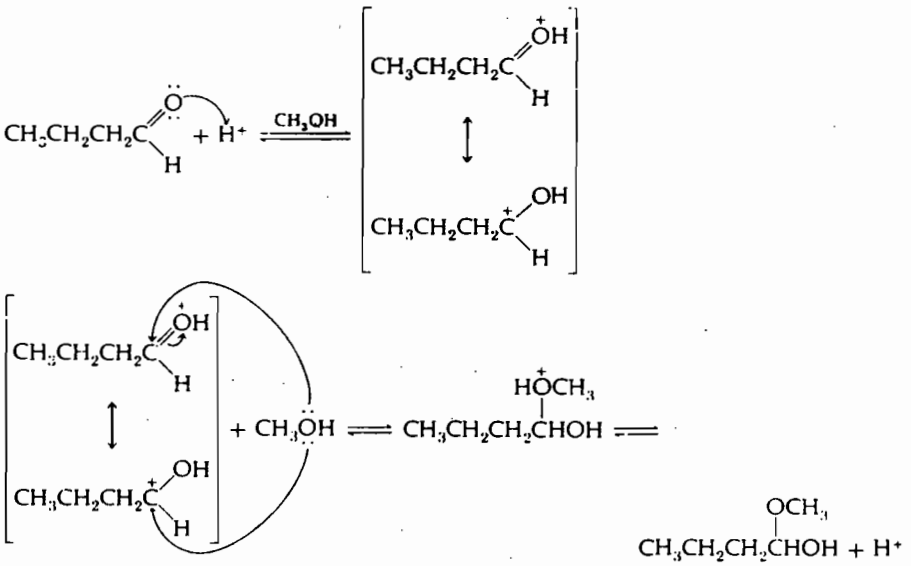
Los ejemplos del agua como disolvente y al mismo tiempo reactivo son numerosos, tanto en procesos naturales como en el laboratorio. Los alcoholes juegan un papel semejante, tanto si se trata de compuestos simples como el metanol o el etanol como si se trata de compuestos naturales más complejos como los carbohidratos (cap. 15). Una característica importante en cuanto a la reactividad química de estos compuestos es el carácter nucleófilo de sus átomos de oxígeno.

A. Adición de alcoholes

La adición de un mol de alcohol a un aldehído o cetona produce un *hemiacetal* o un *hemicetal*. Ambos constituyen un tipo especial de éteres.

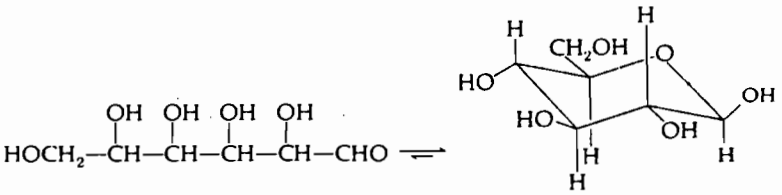


La formación de hemiacetales y hemicetales es un proceso reversible. Las reacciones son en general catalizadas por ácidos, aunque también se establecen rápidamente los equilibrios en presencia de cantidades catalíticas de base. El proceso ácido-catalizado sirve de ejemplo del aumento en el carácter electrófilo del grupo carbonilo que produce la protonación inicial sobre el átomo de oxígeno.



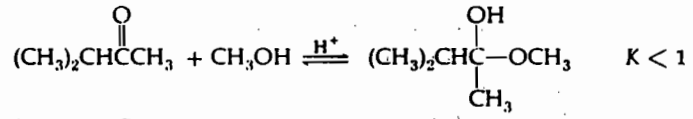
PROBLEMA 7-10 **Proponga mecanismos para la formación catalizada por ácidos y por bases del hemicetal metílico de la 2-butanona.**

La formación de hemiacetales y hemicetales no es por lo general un proceso energéticamente favorable, es decir, las constantes de equilibrio son menores que uno. Sin embargo, los hemiacetales y hemicetales cíclicos juegan un papel de suma importancia en las propiedades de muchos productos naturales. Los carbohidratos (cap. 15) existen principalmente bajo la forma cíclica hemiacetálica o hemicetálica.

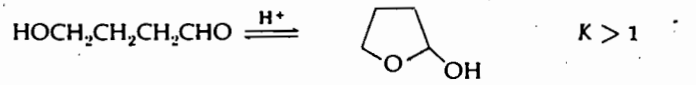


Glucosa **Hemiacetal de la glucosa**

La formación de hemiacetales o hemicetales cíclicos de cinco y seis miembros es consecuencia de una contribución de la entropía (sec. 6-1*C*) más favorable para el cambio de energía libre de la reacción. La formación de un hemiacetal o hemicetal acíclico requiere que dos moléculas, el alcohol y el compuesto carbonílico, se pongan en contacto. Buena parte de la libertad de movimiento que cada molécula individual poseía antes de la reacción se pierde. En cambio, cuando una molécula única se cicla formando un anillo de cinco o seis miembros, relativamente libre de tensión, la pérdida de entropía es relativamente menor. El cambio en el término $T\,\Delta S$ (sec. 6-1*C*) es menor, lo mismo que el efecto sobre la energía libre y sobre la posición del equilibrio.



3-Metil-2-butanona — 2-Butil-2-hidroxi-3-metil metil éter



4-Hidroxibutanol — 2-Hidroxioxacidopentano (2-Hidroxitetrahidrofurano)

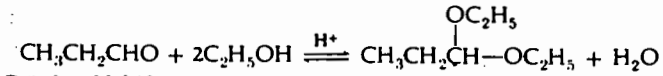
PROBLEMA 7-11

La formación de un hemiacetal a partir de un aldehído y un alcohol es endotérmica desde el punto de vista de las energías de enlace ($\Delta H°$).

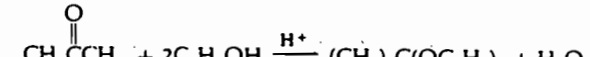
a Utilice los datos de la tabla 3-1 para calcular la entalpia ($\Delta H°$) de la formación de un hemiacetal.

b Muestre cómo la contribución de la entropía ($\Delta S°$) puede hacer más o menos favorable la energía libre ($\Delta G°$) de la reacción.

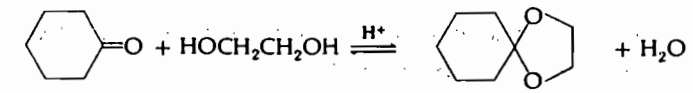
Cuando dos moles de alcohol se adicionan al grupo carbonilo de un aldehído o una cetona, se forma un *acetal* o un *cetal*. La secuencia implica la reacción ácido-catalizada de una segunda molécula de alcohol sobre el hemiacetal o hemicetal inicialmente formado. El alcohol reemplaza una molécula de agua, que puede ser eliminada a medida que transcurre la reacción, para favorecer la formación de producto en este proceso reversible.



Propionaldehído (Propanal) — Etanol — 1,1-Dietoxipropano *Acetal*



Acetona (2-Propanona) — 2,2-Dietoxipropano *Cetal*



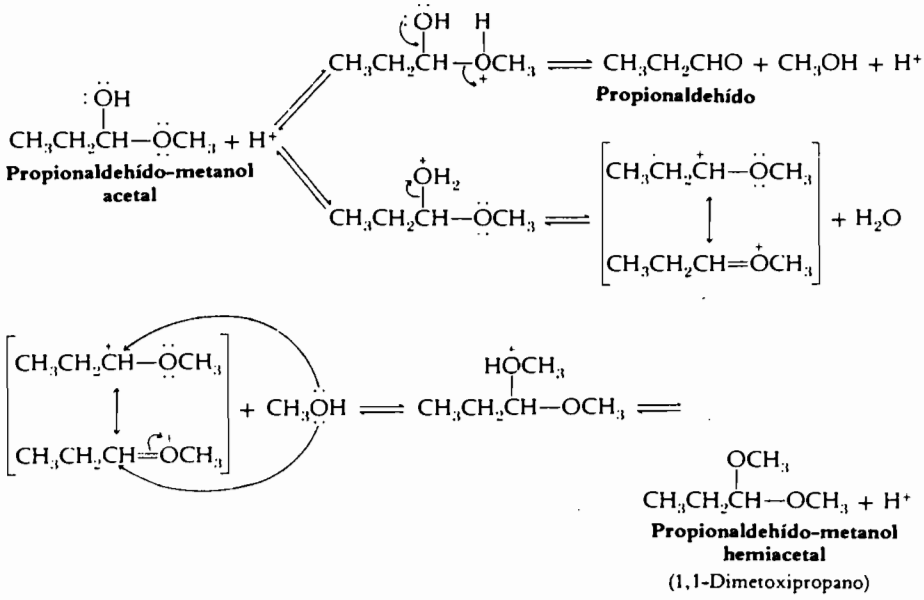
Ciclohexanona — Etilenglicol (1,2-Etanodiol) — Ciclohexanona etilen cetal

La formación de dimetil acetal del propionaldehído a partir del hemiacetal nos puede servir de ejemplo de cómo se desarrolla la descripción mecanística de una reacción, paso a paso. La formación de acetales es catalizada por ácidos. Deberemos por tanto considerar en qué lugar podrá protonarse el hemiacetal para favorecer la adición del alcohol. Por otra parte, en la secuencia mecanística no deberían incluirse especies aniónicas que pudieran ser protonadas por el ácido.

Los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo y metoxilo son puntos lógicos para la adición del protón, ya que son las únicas bases de Lewis de la molécula.

El ácido conjugado obtenido por protonación puede perder agua o metanol, dando un carbocatión estabilizado por resonancia sobre el que se puede añadir la segunda molécula de metanol.

Sin embargo, la protonación del grupo metoxilo y la pérdida de metanol constituyen exactamente la reacción inversa de la formación del hemiacetal. Aunque éste sea un componente de la reacción reversible, no lleva a la formación de producto. El producto se forma cuando la especie protonada sobre el hidroxilo pierde agua; entonces el metanol se adiciona sobre el carbocatión intermedio. La pérdida de un protón completa el proceso acido-catalizado.



PROBLEMA 7-12 **Proponga un mecanismo detallado en todos sus pasos para la formación del cetal preparado por la reacción ácido-catalizada de la ciclohexanona con el etilenglicol.**

PROBLEMA 7-13 **Explique la observación de que el piruvato de etilo $CH_3COCO_2C_2H_5$ forma un cetal más rápidamente que la acetona.**

PROBLEMA 7-14 **Prediga el principal producto orgánico de cada una de las siguientes reacciones:**

a $(CH_3)_2CHCH_2CHO + CH_3OH$ (exceso) $\overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

b Ciclopentanona + etilenglicol $\overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

c $HO(CH_2)_4CHO \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

d $CH_3CHO + C_2H_5OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

e $C_6H_5CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + HO(CH_2)_3OH \overset{H^+}{\rightleftharpoons}$

f $(CH_3)_3CCH_2CH_2CH(OCH_3)_2 \overset{H_3O^+}{\rightleftharpoons}$

PROBLEMA 7-15 **Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:**

$$OHCCH{=}CHCHO + 2CH_3OH \xrightarrow{H^+} CH_3O\text{-}\langle\text{furano}\rangle\text{-}OCH_3$$

B. Adición de agua

La adición de agua (hidratación) al carbonilo de aldehídos y cetonas conduce a compuestos dihidroxilados denominados *hidratos*. También se les conoce como *gem*-dioles, por contener dos grupos idénticos sobre el mismo carbono.

$$CH_3C(=O)H + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH(OH)_2$$

Acetaldehído (Etanal) — **1,1-Etanodiol** *Hidrato*

La hidratación es reversible, y puede ser catalizada tanto por ácidos como por bases. No es una reacción de importancia sintética, ya que el equilibrio suele ser desfavorable para la mayoría de aldehídos y cetonas (tabla 7-2).

PROBLEMA 7-16 **La hidratación de los compuestos carbonílicos puede efectuarse tanto en medio ácido como en medio básico. Escriba un mecanismo paso por paso para la hidratación del acetaldehído en H_3O^+ y en OH^-/H_2O.**

TABLA 7-2

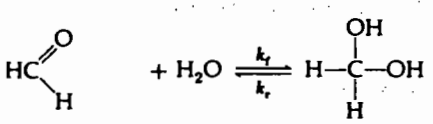
Constantes de equilibrio para la hidratación de compuestos carbonílicos.

$$K = \frac{[>C(OH)_2]}{[>C{=}O]}$$

Compuesto	K
HCHO	2×10^3
CH_3CHO	1.3
Cl_3CCHO	3×10^4
$(CH_3)_2C{=}O$	2×10^{-3}
$(CH_3)_2CHCHO$	0.5
$(CH_3)_3CCHO$	0.2

$$>C{=}O + H_2O \overset{25°}{\rightleftharpoons} >C(OH)_2$$

Un interesante ejemplo de equilibrio químico y velocidad de reacción viene ilustrado por la hidratación del formaldehído (metanal). El formaldehído es un gas (p.eb. −21°) a temperatura ambiente, pero normalmente se emplea como solución acuosa al 37 por 100, llamada formalina. Es uno de los pocos compuestos carbonílicos que existe casi por completo como hidrato, en solución acuosa ($K = 2 \times 10^3$).



Formaldehído (Metanal) **Metanodiol**

Cuando se intenta aislar el hidrato se recupera formaldehído y agua. Este resultado nos indica que la velocidad de la reacción inversa ha de ser rápida. Cuando separamos el hidrato, se libera formaldehído y se reestablece el equilibrio.

Si la reacción inversa es cinéticamente rápida, podemos preguntarnos por qué la constante de equilibrio favorece al producto. La razón es porque la velocidad de la reacción hacia adelante es todavía más rápida que la de la inversa. Una constante de equilibrio no es más que la relación entre las constantes de velocidad hacia la derecha y hacia la izquierda, aunque no nos dice nada sobre la velocidad a la que se establece dicho equilibrio (sec. 6-5C).

$$K = \frac{k_f}{k_r} = \frac{[\text{concentración de productos}]}{[\text{concentración de reactivos}]}$$

PROBLEMA 7-17 **Justifique las magnitudes relativas de las constantes de equilibrio de las siguientes reacciones de hidratación:**

$$CH_3CHO + H_2O \rightleftharpoons CH_3CH(OH)_2 \qquad K = 1{,}3$$

$$(CH_3)_3CCHO + H_2O \rightleftharpoons (CH_3)_3CCH(OH)_2 \qquad K = 0{,}2$$

PROBLEMA 7-18 **En presencia de agua, el formaldehído puede formar un polímero sólido de alto peso molecular denominado paraformaldehído. Cuando se calienta, el paraformaldehído se descompone mediante la reacción inversa a la de su formación, por lo que es utilizado como fuente de formaldehído gaseoso.**

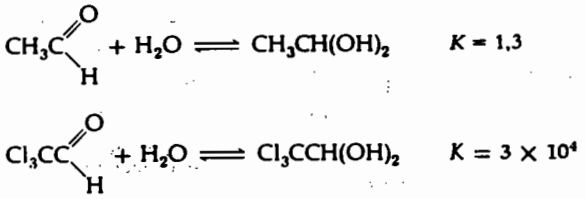
$$n\text{HCHO} + H_2O \underset{\Delta}{\rightleftharpoons} \underset{\text{Paraformaldehído}}{HOCH_2(OCH_2)_{n-2}OCH_2OH}$$

Proponga un mecanismo para la formación del paraformaldehído.

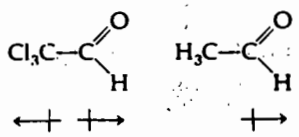
Algunos hidratos de compuestos carbonílicos que son aislables vienen favorecidos por alguna propiedad electrónica especial. El hidrato de cloral es un sólido estable (p.f. 57°) con acción hipnótica y sedante. Son las «gotas K.O.» o «Mickey Finn» de la literatura.

El hidrato de cloral es el hidrato del tricloroacetaldehído. La constante de

equilibrio de su formación es elevada (3×10^4), a pesar de que la correspondiente a la hidratación del acetaldehído es sólo de 1,3. ¿Cómo puede conducir la sustitución de los hidrógenos por cloros a un cambio de propiedades tan drástico?



Los dipolos de los grupos triclorometilo y carbonilo del cloral se encuentran en direcciones opuestas, lo cual produce un efecto desestabilizador sobre la molécula, de forma que el cloral es más inestable que el acetaldehído.



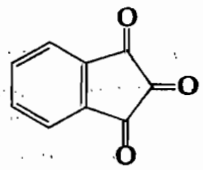
En el hidrato, el dipolo correspondiente al grupo carbonilo es reemplazado por el dipolo del diol, mucho más débil. Por ello, los hidratos del cloral y del acetaldehído se encuentran mucho más cercanos en energía. Como las constantes de equilibrio dependen de las diferencias de energía entre los reactivos y los productos de cada reacción, podemos deducir que la hidratación del cloral es más favorable que la del acetaldehído.

PROBLEMA 7-19 **Justifique el hecho de que el hidrato de cada uno de los siguientes compuestos puede ser aislado:**

a Ciclopropanona

b Hexafluoroacetona

c



(El H_2O se adiciona al grupo carbonilo central)

PROBLEMA 7-20 **Represente un diagrama de energía que muestre las energías relativas del cloral y del acetaldehído con respecto a sus hidratos correspondientes.**

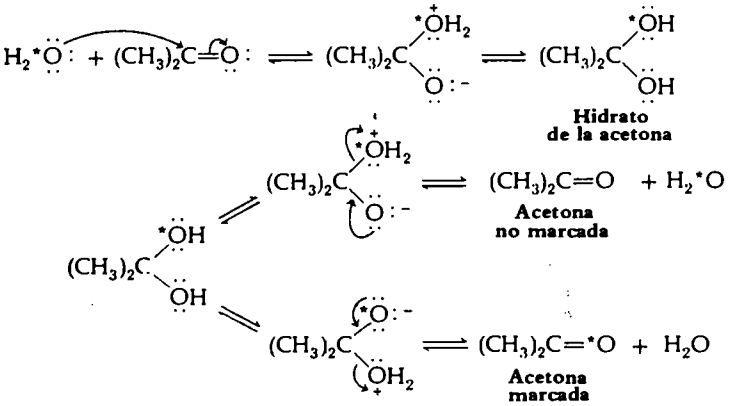
Como la mayoría de los hidratos de aldehídos y cetonas no pueden ser aislados, se puede emplear un método indirecto para demostrar que la hidratación tiene lugar realmente. Para ello, se utiliza agua enriquecida con ^{18}O, lo que permite detectar su reacción con el grupo carbonilo aunque el compuesto carbonílico sea el único producto recuperado. La hidratación de la acetona ha podido demostrarse mediante esta técnica.

La acetona se mezcla con agua enriquecida con ^{18}O. Periódicamente se toman muestras de la mezcla, y la acetona recuperada en ellas se analiza en un espectrómetro de masas (cap. 5). Se halla de este modo que el ^{18}O del agua se incorpora

lentamente a las moléculas de acetona, es decir, que el ^{16}O del carbonilo se intercambia con el ^{18}O del agua. En la figura 7-3 se indica el esquema reversible de hidratación que explica este resultado.

FIGURA 7-3

Intercambio isotópico de oxígeno como indicación de la hidratación de la acetona (*O simboliza el isótopo del oxígeno).

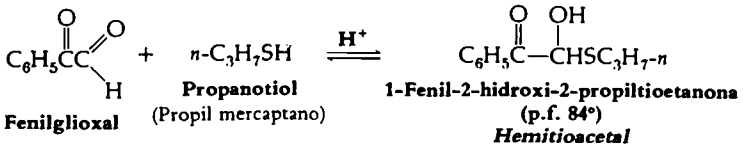


C. Adición de tioles

Los *tioles* (mercaptanos), análogos con azufre de los alcoholes, reaccionan fácilmente con los aldehídos y las cetonas, dando lugar a los *tioacetales* y los *tiocetales*. Los tioles reaccionan más rápidamente que los alcoholes porque el átomo de azufre es más nucleófilo que el átomo de oxígeno (sec. 9-3C).

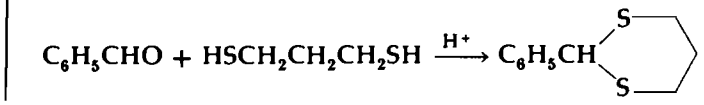


Los análogos con azufre de los hemiacetales (hemitioacetales o hemimercaptales) son por lo general bastante estables y pueden ser aislados.

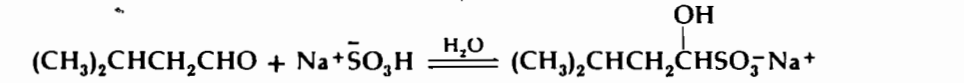


PROBLEMA 7-21

Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:

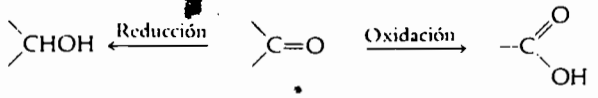


PROBLEMA 7-22 **El bisulfito sódico se adiciona al grupo carbonilo de los aldehídos y de algunas cetonas poco impedidas dando lugar a una sal, *la combinación bisulfítica*. Proponga un mecanismo para esta reacción reversible.**



7-4 HIDRURO COMO NUCLEOFILO. REDUCCION

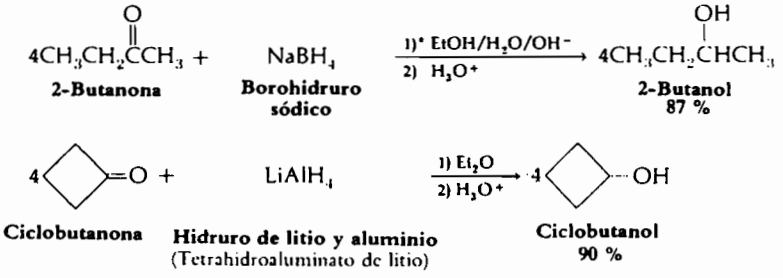
El grupo carbonilo de los aldehídos y las cetonas representa un nivel intermedio de oxidación del átomo de carbono. Su reducción constituye un método de suma importancia para preparar alcoholes primarios y secundarios. Los ácidos carboxílicos se forman por oxidación de los aldehídos. Las cetonas sólo pueden ser oxidadas a ácidos bajo condiciones enérgicas que suponen la ruptura de enlaces carbono-carbono.



La reducción de un grupo carbonilo a alcohol implica la adición de los componentes del hidrógeno (H—H) sobre el doble enlace. Sin embargo, la adición de hidrógeno elemental requiere catalizadores especiales y a veces presiones elevadas. En el laboratorio, los grupos carbonilo se reducen en general mediante reactivos polares en los que la etapa clave es la adición de hidruro (H^-).

A. Hidruros metálicos complejos

Los *hidruros metálicos complejos* son unos reactivos de gran utilidad para el químico orgánico. Dichos reactivos, aunque caros, son una eficaz fuente de hidruro. Dos de estos compuestos, de aplicación general en síntesis orgánica, son el *hidruro de litio y aluminio* y el *borohidruro sódico*. Cualquiera de ellos es capaz de reducir fácilmente aldehídos o cetonas a alcoholes.



* Los números sobre las flechas indican que en el proceso real del laboratorio tiene lugar una secuencia por etapas. En este ejemplo, el proceso se desarrolla en etanol acuoso básico, y a continuación se añade ácido diluido para completar la reacción.

$$4C_6H_5CH{=}CHCHO + NaBH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ MeOH/H_2O/OH^-} 4C_6H_5CH{=}CHCH_2OH$$

3-Fenil-2-propenal (Cinamaldehído) — **3-Fenil-2-propenol** (Alcohol cinámico) **90 %**

El hidruro de litio y aluminio es un poderoso reactivo, capaz de reducir muchos grupos funcionales. Las reacciones se llevan a cabo en general en disolventes etéreos, como éter dietílico o tetrahidrofurano (THF). Son necesarias condiciones anhidras, puesto que el hidruro de litio y aluminio reacciona violentamente con el agua, liberando hidrógeno. El calor de reacción es en general suficiente para inflamar el gas desprendido.

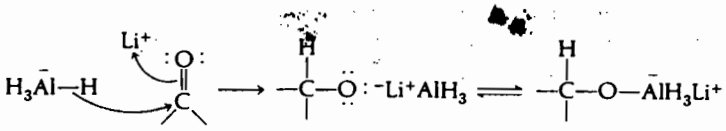
$$LiAlH_4 + 4H_2O \longrightarrow 4H_2 + LiOH + Al(OH)_3$$

PROBLEMA 7-23 | **¿Por qué los alcoholes anhidros no son adecuados como disolventes en las reducciones con hidruro de litio y aluminio?**

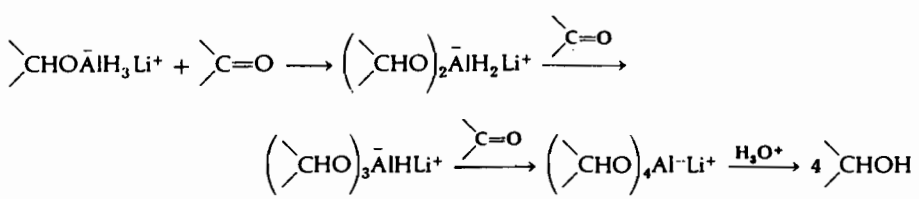
El borohidruro sódico es un compuesto *menos reactivo* y, por tanto, *más selectivo* que el hidruro de litio y aluminio. Es efectivo para reducir aldehídos y cetonas, y es lo bastante suave como para permitir que las reacciones se lleven a cabo en medios acuosos básicos.

PROBLEMA 7-24 | **¿Por qué la reducción con borohidruro sódico se lleva a cabo en general en medios básicos más que en medios acuosos neutros?**

En el mecanismo de la reducción con $LiAlH_4$ el ion litio actúa como un catalizador ácido de Lewis, lo cual es conceptualmente similar a como actúa el protón al catalizar la adición nucleófila al grupo carbonilo (sec. 6-1*B*). Al final, el oxígeno queda unido al hidruro de aluminio (AlH_3), mejor ácido de Lewis que el litio.



Un mol de hidruro de litio y aluminio o de borohidruro sódico es capaz de reducir cuatro moles de aldehído o de cetona. El alcóxido de litio y aluminio formado inicialmente suministra el hidruro de la etapa siguiente, hasta que los cuatro hidrógenos han sido utilizados. La hidrólisis final conduce al alcohol.



PROBLEMA 7-25 **Represente la estructura del compuesto carbonílico que dará origen a cada uno de los siguientes alcoholes por reducción.**

a 1-Butanol

b 2-Metilciclohexanol

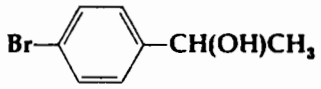
c 2-Buten-1-ol

d 3-Metil-2-pentanol

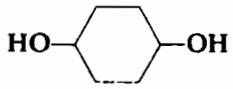
e Alcohol bencílico

f $(C_6H_5)_2CHCH_2OH$

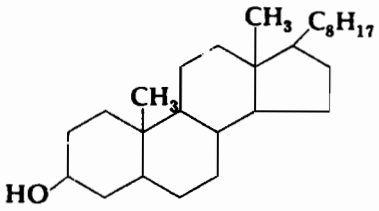
g



h



i



PROBLEMA 7-26 **El átomo de sodio del $NaBH_4$ aparentemente no participa en la reducción del grupo carbonilo. En disolventes hidroxílicos (ROH), un protón del grupo hidroxilo participa como catalizador, de la misma forma que hemos indicado para el caso del $LiAlH_4$. Represente el estado de transición de la reducción con $NaBH_4$ de un grupo cabonilo.**

B. Estereoquímica de la reducción con hidruros

En la reducción de un aldehído o una cetona acíclicos, el ataque del hidruro normalmente tiene lugar con la misma probabilidad por cualquiera de los dos lados del grupo carbonilo plano. Si el carbonilo queda encajado en una estructura cíclica, el acceso al carbono puede ser más favorable por un lado de la molécula que por el otro. Por ejemplo, la reducción de la 4-*terc*-butilciclohexanona con hidruro de litio y aluminio produce una mezcla desigual de los alcoholes cis y trans. Se puede demostrar que este resultado es debido a una aproximación más favorable del hidruro por un lado de la molécula que por el otro, porque si se emplea un agente de reducción más voluminoso, como el tri-*sec*-butilborohidruro de litio, se obtiene una mezcla de isómeros mucho más desigual (fig. 7-4).

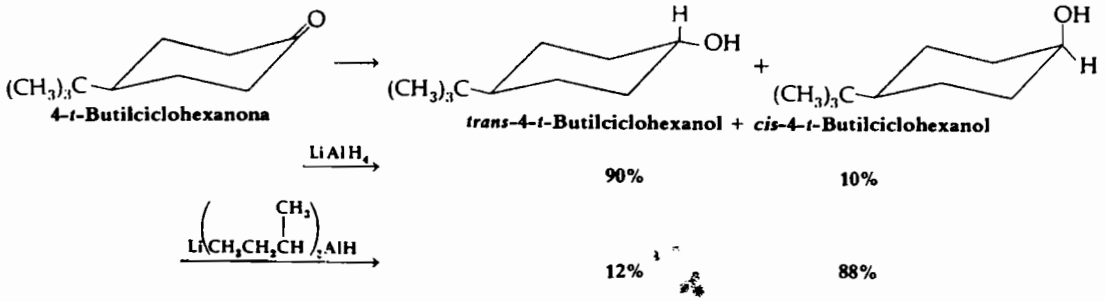
Una reacción química en la que un sustrato da lugar a cantidades desiguales de productos estereoisómeros se denomina *estereoselectiva*. Cuando un reactivo conduce exclusivamente a un estereoisómero, la reacción se dice que es *estereoespecífica*. La estereoespecificidad es el extremo de la estereoselectividad.

En el ejemplo de la figura 7-4 el voluminoso grupo *terc*-butilo permanece en posición ecuatorial (sec. 4-3C). Actúa como un marcaje conformacional, que permite seguir el curso estereoquímico de la reacción. El producto trans lleva ambos sustituyentes ecuatoriales, mientras que en el isómero cis el hidroxilo es axial.

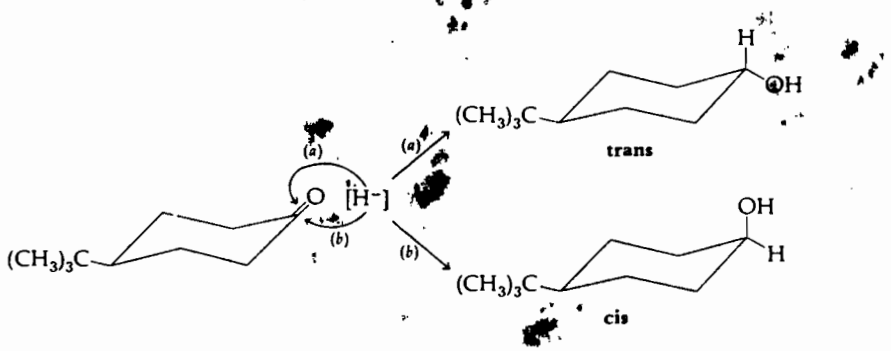
Si el reactivo se aproxima a la molécula de forma que el hidruro quede en posición axial, el grupo hidroxilo quedará ecuatorial, y se formará el producto

FIGURA 7-4

Dependencia de la distribución de productos del tamaño del agente reductor.



trans (camino *a*). Por el contrario, la aproximación ecuatorial del hidruro producirá el alcohol cis (camino *b*). Cuando se emplea un reactivo más voluminoso, la aproximación por el lado ecuatorial (*b*) es más favorable, y predomina el isómero cis.



Los alcoholes cis y trans no son de igual energía. El isómero trans, con ambos sustituyentes en posición ecuatorial, es más estable (sec. 4-3C). Aquí podemos ver un ejemplo de reacción en la que el producto más estable no es necesariamente el que se forma más rápidamente, es decir, la cinética de la reacción no está siempre relacionada directamente con la estabilidad de los productos. En este ejemplo, las energías de los estados de transición reflejan factores estéricos que son distintos de los existentes en los productos.

PROBLEMA 7-27 | **Represente un diagrama de perfil de energía para la reducción de la 4-*terc*-butilciclohexanona con tri-*sec*-butilborohidruro de litio.**

PROBLEMA 7-28 | **Justifique cada uno de los siguientes hechos:**

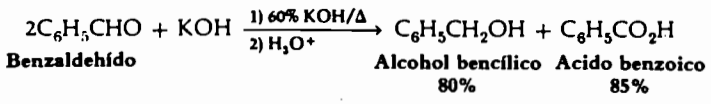
a Aunque la reducción de la 4-*terc*-butilciclohexanona transforma el carbono carbonílico de trigonal en tetraédrico, ni el alcohol cis ni el trans son capaces de existir como formas ópticamente activas.

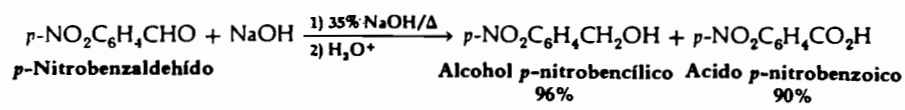
b La reducción de la 2-butanona con borohidruro sódico forma un compuesto quiral, el 2-butanol. Sin embargo, el producto no es ópticamente activo.

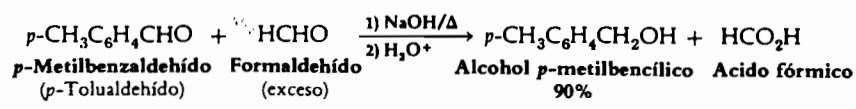
C. Transferencia de hidruro desde el carbono

Como el grupo carbonilo representa un estado de oxidación intermedio entre el de un alcohol y el de un ácido carboxílico, podemos concebir un proceso en el que dos moléculas de aldehído reaccionen para dar una de ácido carboxílico y otra de alcohol. Una molécula del compuesto carbonílico oxida a otra, o, si se prefiere, una reduce a la otra. Este tipo de proceso se denomina a menudo *reacción de desproporción*.

La *reacción de Cannizzaro* es una reacción de desproporción de aldehídos, de bastante interés mecanístico, aunque de importancia sintética limitada. Cuando un aldehído que no posea hidrógenos en posición α (sec. 7-6) se calienta en una solución concentrada de hidróxido sódico o potásico, se producen cantidades aproximadamente equimoleculares del alcohol y del ácido carboxílico correspondientes. En general, la reacción se lleva a cabo con un solo aldehído, pero pueden realizarse reacciones de Cannizzaro cruzadas si uno de los componentes es un exceso de formaldehído.







PROBLEMA 7-29

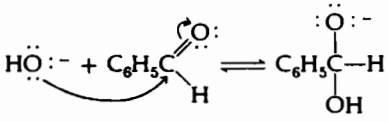
Las reacciones de Cannizzaro cruzadas pueden llevarse a cabo utilizando cantidades equimolares de dos aldehídos.

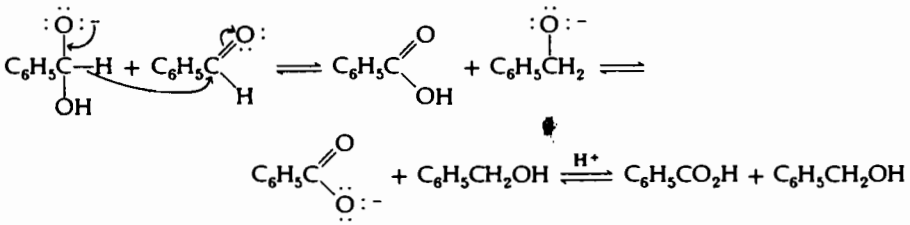
a ¿Cuál sería el producto o los productos de la reacción entre el *m*-hidroxibenzaldehído y el benzaldehído?

b A menudo se utiliza un exceso de formaldehído como componente que se oxida en una reacción de Cannizzaro mixta. ¿Qué ventaja práctica tiene este método?

La descripción mecanística de la reacción de Cannizzaro sigue el ya familiar esquema de la adición al grupo carbonilo. El hidróxido es el nucleófilo inicial. La adición al carbonilo de aldehído es un proceso reversible similar al de la reacción de hidratación (sec. 7-3*B*). En lugar de revertir al aldehído inicial por pérdida de hidróxido, el aducto puede ceder un hidruro a otra molécula de aldehído. Si bien

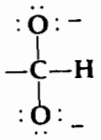
la inversión de la etapa inicial es favorable energéticamente, la segunda etapa (reducción) se hace irreversible en la práctica, por la transferencia rápida de protón entre el ácido carboxílico y el alcóxido. La constante de equilibrio para este último proceso favorece fuertemente al alcohol y al anión carboxilato. El aislamiento de los productos finales se lleva a cabo acidificando la mezcla de reacción.





PROBLEMA 7-30 **Casi siempre es necesario efectuar las reacciones de Cannizzaro a elevadas temperaturas, incluso a pesar de que la última etapa del proceso de reacción es muy favorable. Explique esto por la energía de la reacción.**

PROBLEMA 7-31 **Se ha propuesto que la fuente de hidruro de la reacción de Cannizzaro podría ser un dianión.**



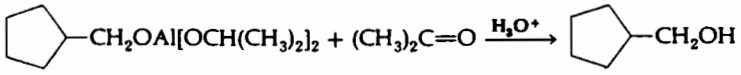
a ¿Cómo podría formarse dicho anión en la reacción?

b ¿Por qué sería mejor fuente de hidruro que el monoanión?

La *reducción de Meerwein-Pondorf-Verley* implica la transferencia de hidruro desde el átomo de carbono que lleva el oxígeno del grupo isopropóxido al grupo carbonilo. El agente de reducción, *tri-isopropóxido de aluminio,* se oxida a acetona. El alcóxido de aluminio también hace las veces de ácido de Lewis, con lo que incrementa la electrofilia del grupo carbonilo. La reversibilidad de la reacción puede ser evitada, forzándola hasta su realización de forma completa, a base de eliminar la acetona de bajo punto de ebullición (p.eb. 56°).



Ciclopentilmetanal **Tri-isopropóxido de aluminio**



Ciclopentilmetanol

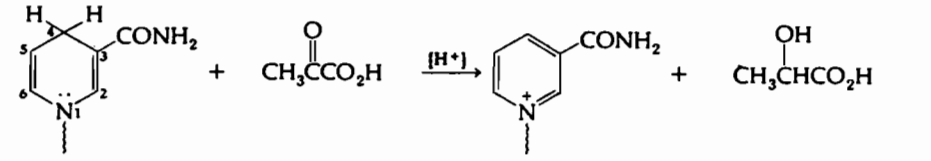
PROBLEMA 7-32 **Proponga un mecanismo detallado en todos sus pasos para la reducción del ciclopentilmetanal con tri-isopropóxido de aluminio.**

PROBLEMA 7-33 **La *oxidación de Oppenauer* puede relacionarse mecanísticamente con la reducción de Meerwein-Pondorf-Verley. En ella se utiliza tri-isopropóxido de aluminio en acetona para oxidar un alcohol a aldehído o cetona.**

a Proponga un mecanismo para la oxidación de Oppenauer del ciclohexanol.

b ¿Cómo podría llevarse a cabo la reacción de forma que el rendimiento de producto fuera máximo?

La reducción de grupos carbonilo en sistemas biológicos por la coenzima *dinucleótido de adenina y nicotinamida* (NADH) es un proceso de oxidación-reducción de importancia extrema que está muy relacionado con las reacciones que acabamos de ver. La porción dihidronicotinamida del nucleótido transfiere un átomo de hidrógeno (presumiblemente como hidruro) desde su carbono número cuatro a un grupo carbonilo. Iones cinc presentes en la enzima actúan como ácidos de Lewis polarizando el grupo carbonilo.



NADH (Solamente el fragmento dihidronicotinamida) — **Acido pirúvico** (Acido 2-oxopropanoico) — **NAD+** — **Acido láctico** (Acido 2-hidroxipropanoico)

D. Inducción asimétrica en la transferencia de hidruro

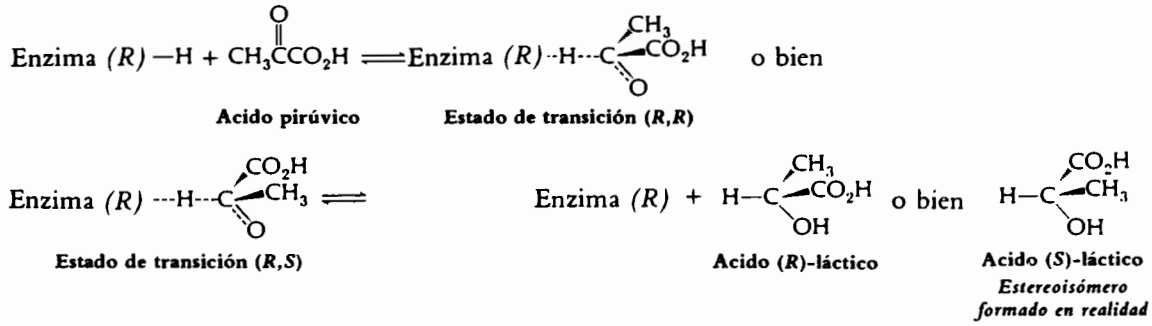
La reducción catalizada por enzimas del ácido pirúvico a ácido láctico por medio del NADH transforma un compuesto aquiral (sec. 4-4*A*) en un compuesto quiral. Además, la reacción es *estereoespecífica*, ya que sólo un enantiómero, el ácido L-láctico [de configuración *(S)*], se produce. La estereoespecificidad de las reacciones biológicas es una parte muy importante de los procesos naturales.

Sin embargo, ¿cómo es posible generar un compuesto ópticamente activo a partir de un reactivo inactivo? La respuesta es que debemos examinar la totalidad del sistema que sufre la reacción. La compleja enzima sobre la que está unida la dihidronicotinamida es ópticamente activa y lleva a cabo la conversión química de forma asimétrica. Decimos entonces que la reacción tiene lugar con *inducción asimétrica*.

Podemos utilizar un modelo esquemático para darnos cuenta de cómo se produce la inducción asimétrica (fig. 7-5). Supongamos que la enzima tiene una configuración (*R*). (La enzima real posee numerosos centros asimétricos.) La transferencia de hidruro desde la enzima al grupo carbonilo pasa por estados de

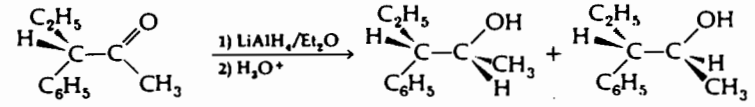
FIGURA 7-5

Diagrama esquemático de la inducción asimétrica en la reducción del ácido pirúvico a láctico.



transición que conducen a productos (*R*) o (*S*). Los dos estados de transición, (*R*,*R*) y (*R*,*S*), son diastereómeros, y, por tanto, difieren en energía (sec. 4-4*E*). El proceso que lleva a un enantiómero del producto es más favorable que el que lleva al otro.

Las síntesis estereoespecíficas por medio de enzimas son muy importantes en la industria farmacéutica. En las reacciones normales del laboratorio, la inducción asimétrica es en general baja. Por ejemplo, el centro quiral de la 3-fenil-2-pentanona promueve tan sólo una pequeña proporción de estereoselectividad intramolecular durante la reducción. Uno de los desafíos actuales para el químico orgánico es diseñar catalizadores capaces de imitar a los sistemas enzimáticos en su catálisis estereoespecífica.



7-5 CARBONO COMO NUCLEOFILO. COMPUESTOS ORGANOMETALICOS

Los compuestos organometálicos pueden ser considerados como uno de los grupos de sustancias más interesantes de cuantos veremos en nuestros estudios de química orgánica. En muchos campos de la química podemos encontrar metales unidos a carbono. Sabemos también que nuestra dieta requiere de ciertos

elementos metálicos. Algunas moléculas complejas de interés biológico, como la clorofila y la hemoglobina, contienen átomos de metales. Muchos iones metálicos son tóxicos. Las sales de mercurio han atraído un notable interés desde el punto de vista ecológico porque son tóxicas, lo mismo que muchos compuestos organomercuriales sintetizados por numerosos microorganismos. En el capítulo 11 veremos que la catálisis de reacciones orgánicas por derivados de metales de transición es una de las áreas de la química en mayor expansión y de gran importancia económica.

En la sección presente veremos tan sólo un aspecto de la química organometálica: la generación de átomos de carbono nucleófilos, y su adición subsiguiente a grupos carbonilo. El proceso, considerado en su conjunto, es uno de los métodos de generar enlaces carbono–carbono más útiles en síntesis.

A. Naturaleza de los compuestos organometálicos

El átomo de carbono es más electronegativo que la mayoría de metales (sec. 1-4). Otra forma de decir lo mismo es que la mayoría de metales sobre los que se enlaza el carbono son más electropositivos que él. El resultado es que *casi todos los compuestos organometálicos son polares.*



El grado de carácter iónico (una medida de la polaridad del enlace) de un enlace químico puede deducirse de las electronegatividades de los átomos individuales, según los valores deducidos por Pauling. Los datos de interés para nosotros se recogen en la tabla 7-3. Los compuestos con un carácter iónico mayor del 50 por 100 se clasifican en general como iónicos. Como referencia, podemos indicar que Pauling calcula que el cloruro sódico posee un 67 por 100 de carácter iónico en su estado cristalino.

Los compuestos organometálicos no están disociados por lo general en iones libres, en las soluciones en que se llevan a cabo sus reacciones. Sin embargo, buena parte de su química puede predecirse si se les considera como *carbanionoides,* es decir, como generadores de carbaniones. En los compuestos organosódicos u organopotásicos los enlaces carbono-metal son más iónicos y, por tanto, las moléculas más reactivas que en los organolíticos o los organomagnésicos.

TABLA 7-3

Carácter iónico de los enlaces carbono-metal.

Enlace carbono-metal	Diferencia de electronegatividades entre el carbono y el metal	Carácter iónico aproximado
C—K	1,7	51%
C—Na	1,6	47%
C—Li	1,5	43%
C—Mg	1,3	34%
C—Zn	0,9	18%
C—Cd	0,8	15%
C—Hg	0,6	9%

Aunque en esta sección nos limitaremos a considerar el carácter nucleófilo de los compuestos organometálicos, su carácter de carbaniones también les confiere carácter básico. (Un carbanión es la base conjugada de un ácido muy débil, sección 6-1*B*.) Los compuestos organopotásicos, sódicos, líticos y, hasta cierto punto, magnésicos, se utilizan en síntesis orgánica como potentes bases.

B. Preparación de compuestos organometálicos

Los compuestos organometálicos se preparan en general a partir de compuestos orgánicos halogenados (sec. 2-2*D*). Algunos se preparan directamente haciendo reaccionar el derivado halogenado con un metal; otros, en cambio, se obtienen mejor a través de una reacción de intercambio de metal.

El magnesio, el litio, y, en algunos casos, el cinc, reaccionan de modo satisfactorio con los derivados halogenados. El orden de reactividad de los halogenuros es I > Br > Cl. Los fluoruros son prácticamente inertes y se usan escasas veces. Los éteres, en general éter dietílico o tetrahidrofurano (THF), son los disolventes más empleados para la reacción. Las condiciones deben ser anhidras, y es mejor excluir el aire, pues tanto el oxígeno como el dióxido de carbono reaccionan con la mayoría de compuestos organometálicos.

$$\underset{\text{Bromobenceno}}{C_6H_5Br} + Mg \xrightarrow{Et_2O} \underset{\substack{\text{Bromuro de}\\ \text{fenilmagnesio}}}{C_6H_5MgBr}$$

$$\underset{\text{1-Clorobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + 2Li \xrightarrow{THF} \underset{\text{Butil-litio}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Li} + LiCl$$

$$\underset{\substack{\text{Bromoacetato de metilo}\\ \text{(2-Bromoetanoato de metilo)}}}{BrCH_2CO_2CH_3} + Zn \xrightarrow{Et_2O} \underset{\substack{\text{Bromocincacetato de}\\ \text{metilo}}}{BrZnCH_2CO_2CH_3}$$

Los compuestos organometálicos de metales o halogenuros menos reactivos se preparan por medio de reacciones de intercambio con sustancias formadas de un modo más sencillo. Se trata de reacciones reversibles, en las que la posición del equilibrio depende fundamentalmente de las electronegatividades relativas de los metales que intervienen.

$$\underset{\substack{\text{Cloruro de}\\ \text{etilmagnesio}}}{2CH_3CH_2MgCl} + CdCl_2 \rightleftharpoons \underset{\text{Dietilcadmio}}{(CH_3CH_2)_2Cd} + 2MgCl_2$$

$$\underset{\substack{\text{Cloruro de}\\ \text{bencilmagnesio}}}{2C_6H_5CH_2MgCl} + HgCl_2 \rightleftharpoons \underset{\text{Dibencilmercurio}}{(C_6H_5CH_2)_2Hg} + 2MgCl_2$$

$$\underset{\text{Clorobenceno}}{C_6H_5Cl} + \underset{\text{Butil-litio}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Li} \rightleftharpoons \underset{\text{Fenil-litio}}{C_6H_5Li} + \underset{\text{1-Clorobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl}$$

PROBLEMA 7-34 **Indique los reactivos necesarios para preparar los siguientes compuestos organometálicos:**

a $(CH_3)_3CHCH_2MgBr$

b $C_6H_5CH_2Li$

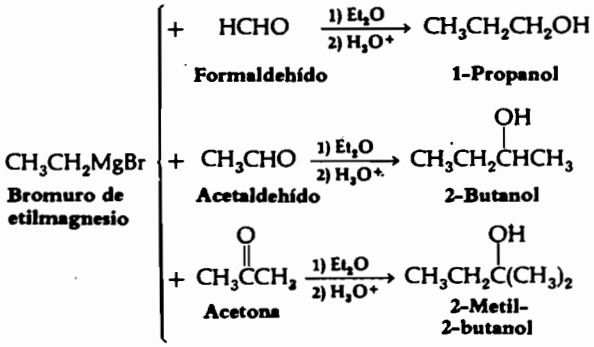
c $(CH_3)_2Cd$

d C_6H_5MgI

e CH_3CH_2Li

C. Reacción de Grignard

La utilización de halogenuros organomagnésicos (*reactivos de Grignard*) se inició a principios de siglo por el químico francés V. Grignard, y por ello recibió en 1912 el premio Nobel de química. La reacción de Grignard ha demostrado ser una de las más versátiles para la formación de enlaces carbono-carbono. La adición de reactivos de Grignard a aldehídos y cetonas (así como a otros grupos funcionales) conduce a alcoholes primarios, secundarios y terciarios.



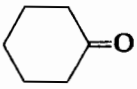
En una reacción de Grignard típica, el derivado orgánico halogenado se va añadiendo lentamente sobre una mezcla de magnesio metálico y éter. Normalmente hay que esperar un poco hasta que la reacción arranque, y entonces la mezcla se torna algo turbia y comienza el proceso, que es exotérmico. En general el reactivo no se aísla, sino que se utiliza añadiendo sobre él una solución etérea del compuesto carbonílico. Hasta este punto del proceso todos los reactivos deben ser anhidros, ya que los reactivos de Grignard reaccionan rápidamente con el agua. Cuando la reacción se ha completado, se añade ácido diluido a la mezcla resultante, produciéndose el alcohol deseado.

PROBLEMA 7-35 **Represente la estructura y proponga un nombre para el producto de cada una de las reacciones de Grignard siguientes:**

a $(CH_3)_2CHCH_2MgBr + HCHO \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

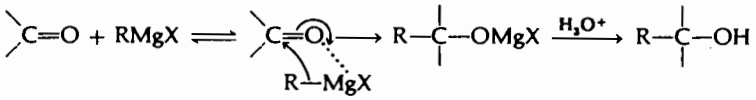
b $C_6H_5MgBr + CH_3CH_2CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

c $CH_3C{\equiv}CMgBr + CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O/NH_4Cl]{1)\ Et_2O}$

d $CH_3MgI +$  $\xrightarrow[2)\ H_2O/NH_4Cl]{1)\ Et_2O}$

La estructura del reactivo de Grignard ha sido investigada de forma exhaustiva. La especie organometálica en solución depende del medio de reacción y de la estructura de la parte orgánica de la molécula. Seguiremos aquí la práctica habitual de representar el reactivo de Grignard como RMgX. Esta estructura da cuenta de la estequiometría de la reacción y permite esquematizar de forma sencilla el mecanismo de la misma.

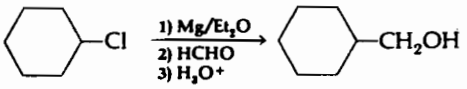
La reactividad y los mecanismos de reacción de los reactivos organometálicos se parecen mucho al caso de los hidruros metálicos (sec. 7-4*A*). El átomo de magnesio forma un complejo con el oxígeno carbonílico, incrementando así el carácter electrófilo del carbono carbonílico. La adición de la parte orgánica del reactivo conduce a un alcóxido, que es el producto inicial de la reacción de Grignard. La hidrólisis del alcóxido da lugar al producto final.



Para disolver la viscosa suspensión de hidróxido magnésico que se forma en medio neutro o básico, se añade ácido diluido. El reactivo frecuentemente elegido para ello es una solución saturada de cloruro amónico, sobre todo en el caso de que se esté preparando un alcohol terciario, con lo que se evita la reacción secundaria indeseable de formación de alqueno por eliminación de agua ácido-catalizada (sec. 10-5*A*).

$CH_3CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow[2)\ HCHO\ \ 3)\ H_3O^+]{1)\ Mg/Et_2O} CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH$

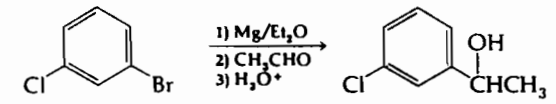
1-Bromobutano — **1-Pentanol** **93 %**



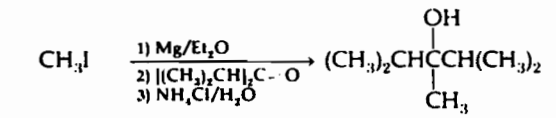
Clorociclohexano — **Ciclohexilmetanol** **69 %**

$(CH_3)_2CHBr \xrightarrow[2)\ CH_3CHO\ \ 3)\ H_3O^+]{1)\ Mg/Et_2O} (CH_3)_2CH\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3$

2-Bromopropano — **3-Metil-2-butanol** **54 %**

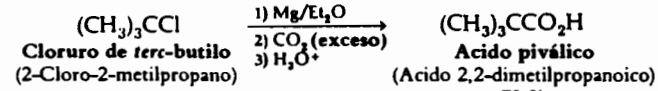


m-Clorobrômobenceno — 1-(*m*-Clorofenil)etanol, 88 %



Yoduro de metilo (Yodometano) — **2,3,4-Trimetil-3-pentanol, 95 %**

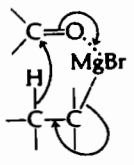
El dióxido de carbono posee las características estructurales del grupo carbonilo y reacciona fácilmente con los reactivos de Grignard. Por esa razón el CO_2 atmosférico no debe penetrar en el interior del sistema durante el proceso. Sin embargo, la reacción con dióxido de carbono puede ser utilizada para preparar ácidos carboxílicos. Para ello, en general se añade la solución de reactivo de Grignard sobre dióxido de carbono sólido (hielo seco o nieve carbónica), a su temperatura de sublimación de −78°. El método conduce a un ácido carboxílico con un carbono más que el reactivo de Grignard.



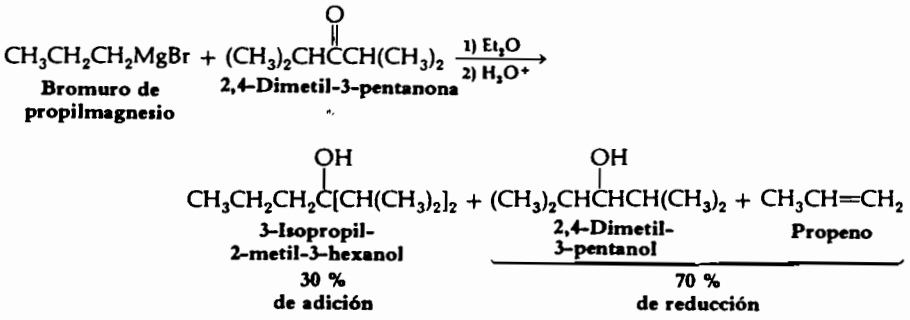
Cloruro de *terc*-butilo (2-Cloro-2-metilpropano) — **Acido piválico** (Acido 2,2-dimetilpropanoico), **70 %**

PROBLEMA 7-36 **La molesta reacción del agua con el reactivo de Grignard puede ser de provecho en algunos casos. Proponga una ruta sintética para el 2-deuteriopropano a partir del 2-bromopropano, mediante una secuencia de Grignard.**

La reducción del grupo carbonilo puede ser una reacción secundaria molesta que a veces acompaña a la reacción de Grignard. Esta reacción competitiva es análoga a la transferencia de hidruro desde los alcóxidos de aluminio (sec. 7-4C). Un átomo de hidrógeno se transfiere desde el carbono en β con respecto al magnesio a través de un complejo cíclico de seis miembros.



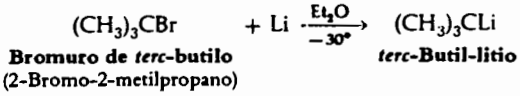
La reducción puede ser una reacción importante cuando los reactivos (el carbonilo o el compuesto de Grignard) son voluminosos, de forma que la aproximación del grupo orgánico al carbono carbonílico esté impedida o dificultada. El hidruro, de menor tamaño, se convierte entonces en el nucleófilo que actúa. Los reactivos de Grignard derivados de halogenuros de metilo o de arilo no poseen hidrógenos en posición β, y por ello no dan lugar a esta reacción secundaria.

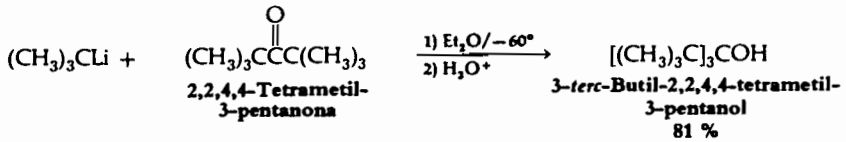


PROBLEMA 7-37 | **Compare los estados de transición de la reducción de un grupo carbonilo con un reactivo de Grignard y de la reducción con alcóxido de aluminio (sec. 7-4G).**

D. Otros reactivos organometálicos

Los compuestos organolíticos son más reactivos que los organomagnésicos (tabla 7-3), pero tienen aplicaciones sintéticas parecidas. Como los compuestos organolíticos son más difíciles de manejar, se prefiere el uso de los reactivos de Grignard en el caso de adiciones sencillas a compuestos carbonílicos. Sin embargo, la mayor reactividad de los reactivos organolíticos permite su adición a grupos carbonilo bastante impedidos, con buenos rendimientos.





Los compuestos organosódicos y organopotásicos son tan reactivos que rara vez se utilizan para adiciones a grupos carbonilo. Deben ser manejados con sumo cuidado, pues reaccionan con éteres y pueden inflamarse espontáneamente en contacto con el aire. En el laboratorio dichos reactivos se manejan en general como suspensiones lechosas en disolventes de tipo hidrocarburo y bajo atmósfera inerte de un gas como nitrógeno o argón.

En cambio, los compuestos organocíncicos son *no demasiado reactivos*, por lo que dan lugar a *reacciones muy selectivas*. Así, mientras que los reactivos de Grignard reaccionan fácilmente con ésteres, los derivados de cinc son prácticamente inertes frente a ellos, aunque, sin embargo, se adicionan al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas. Esta selectividad se utiliza en la *reacción de Reformatsky*. Se prepara el derivado organocíncico de un α-halogenoéster y se adiciona a continuación sobre un compuesto carbonílico. La reacción constituye un método de preparación de β-hidroxiésteres.

$$\underset{\text{Bromoacetato de etilo}}{BrCH_2CO_2C_2H_5} + Zn \xrightarrow{C_6H_6} \underset{\text{Bromocincacetato de etilo}}{BrZnCH_2CO_2C_2H_5} \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ C_6H_5CHO} \underset{\text{3-Fenil-3-hidroxi-propanoato de etilo 64 \%}}{C_6H_5\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_2CO_2C_2H_5}$$

E. Síntesis con reactivos de Grignard

Hemos indicado que la reacción de Grignard era uno de los métodos más versátiles para construir esqueletos carbonados. Por ello, la química de los reactivos de Grignard puede ser un tema adecuado para iniciar algunas consideraciones sobre la síntesis orgánica.

El objetivo final de una secuencia sintética es preparar un producto con elevado rendimiento, y por el camino más corto posible, más eficaz y menos costoso. A menudo hay que llegar a un compromiso entre todos estos factores. Por ejemplo, un proceso industrial debe emplear en general los reactivos de partida más baratos posible, mientras que en un laboratorio especializado pueden emplearse productos de partida más sofisticados.

Consideremos, por ejemplo, la síntesis del 1-feniletanol. El esqueleto necesario puede construirse por una síntesis de Grignard combinando los reactivos de dos formas distintas.

$$\underbrace{C_6H_5\overset{\overset{OH}{|}}{C}H}_{\text{Aldehído}}-\underbrace{CH_3}_{\text{Grignard}} \qquad \underbrace{C_6H_5}_{\text{Grignard}}-\underbrace{\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3}_{\text{Aldehído}}$$

En un caso se utiliza el benzaldehído, y en el otro el acetaldehído. En los dos casos, los reactivos de Grignard necesarios pueden prepararse fácilmente a partir de derivados orgánicos halogenados asequibles.

$$1^*\ CH_3X + Mg \xrightarrow{Et_2O} CH_3MgX$$

$$CH_3MgX + C_6H_5CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O} C_6H_5\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3$$

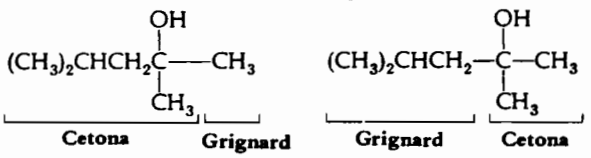
$$2\ C_6H_5Br + Mg \xrightarrow{Et_2O} C_6H_5MgBr$$

$$C_6H_5MgBr + CH_3CHO \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O} C_6H_5\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3$$

En este ejemplo podemos esperar un buen resultado por ambos caminos, sin dificultades y con buenos rendimientos. En una síntesis de laboratorio, a pequeña escala, la elección puede hacerse simplemente considerando las disponibilidades de reactivos del almacén del propio laboratorio.

* El clorometano gaseoso (p.eb. −24°) podría utilizarse en un proceso industrial. El yodometano es un líquido (p.eb. 42°) y es más caro, pero sería probablemente más adecuado en una síntesis de laboratorio.

Otro ejemplo es la preparación del 2,4-dimetil-2-pentanol a partir de una cetona y un reactivo de Grignard. De nuevo son posibles dos combinaciones de reactivos.



En este caso elegiremos normalmente el camino en el que se emplea el reactivo de Grignard metilado. En una reacción de adición, en general es mejor desde el punto de vista estérico añadir el reactivo más pequeño sobre el compuesto mayor. Por otra parte, el reactivo de Grignard metilado no posee hidrógenos en posición β, por lo que la reducción (sec. 7-4*C*) no es un problema.

A medida que prosigamos nuestro estudio de la química orgánica, iremos encontrando más reacciones de utilidad sintética. La clave para diseñar una secuencia sintética es reconocer las características estructurales del producto deseado y utilizar nuestro arsenal de reacciones para alcanzar el objetivo. La elección de la secuencia más apropiada requiere la misma lógica que la que se utiliza para resolver un rompecabezas (cap. 14).

PROBLEMA 7-38 **Proponga una síntesis de Grignard para la preparación de cada uno de los siguientes alcoholes:**

a $C_6H_5C(OH)(CH_3)_2$ **(dos posibilidades)**

b $(CH_3)_2CHCH_2CH_2OH$

c $(CH_3)_2C(OH)CH_2CH_3$ **(dos posibilidades)**

d $C_6H_5CH_2CH_2OH$

e $(C_6H_5)_3COH$

f $CH_3CH_2C(CH_3)(OH)CH_2CH_2CH_3$ **(tres posibilidades)**

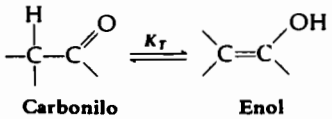
7-6 EL ATOMO DE CARBONO EN α

Muchas de las reacciones de importancia sintética de los compuestos carbonílicos tienen lugar sobre el átomo de carbono adyacente al grupo carbonilo, el *carbono en* α. En esta sección veremos que ello es debido a las propiedades que imparte el

grupo carbonilo a dicha posición α. En la sección 7-7 exploraremos algo sobre la utilidad sintética de las reacciones que tienen lugar sobre el átomo de carbono en α de los aldehídos y las cetonas.

A. Enolización de aldehídos y cetonas

El proceso por el cual un átomo de hidrógeno unido al carbono en α de un compuesto carbonílico (el hidrógeno en α) se desplaza al oxígeno carbonílico se conoce como *enolización* o *tautomería ceto-enólica* (sec. 6-3C). (El término «ceto-enólico», aunque se utiliza habitualmente, no es preciso, puesto que los aldehídos y otros grupos que contienen grupos carbonilo también pueden experimentar el proceso.) Las estructuras isómeras del enol y el carbonilo son *tautómeras* (sección 6-3C). La reacción alcanza un estado de equilibrio, y la posición del mismo viene indicada por la constante de tautomería K_T.

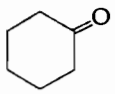
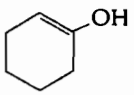
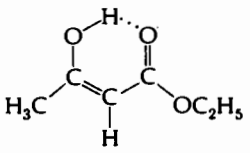
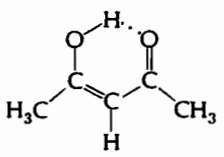
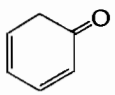
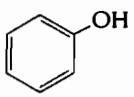


$$Kr = \frac{[\text{enol}]}{[\text{carbonilo}]}$$

TABLA 7-4

Constantes de tautomería de algunos compuestos con grupos carbonilo.

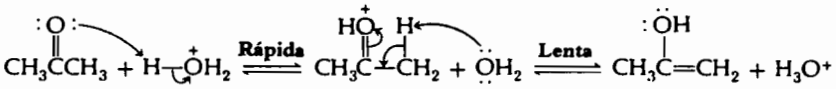
$$K_T = \frac{[\text{enol}]}{[\text{carbonilo}]}$$

Forma carbonilo	Forma enol	K_T
CH_3CCH_3 (O)	$CH_2{=}CCH_3$ (OH)	$2{,}5 \times 10^{-6}$ (en agua)
		$2{,}0 \times 10^{-4}$ (en agua)
$CH_3CCH_2COC_2H_5$ (O, O)		$6{,}2 \times 10^{-2}$ (líquido puro)
$CH_3CCH_2CCH_3$ (O, O)		3,6 (líquido puro)
		Demasiado grande para ser medida

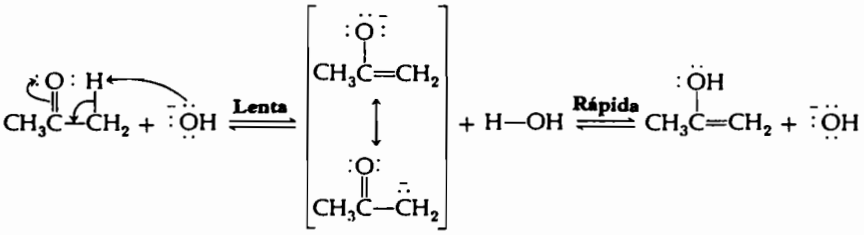
La posición del equilibrio tautómero depende de la estructura molecular. En general, la forma carbonilo está favorecida (tabla 7-4), pero algunos factores estructurales pueden afectar profundamente a K_T. Los compuestos 1,3-dicarbonílicos contienen una concentración relativamente elevada de forma enólica en el equilibrio. La 2,4-ciclohexadienona existe exclusivamente bajo la forma de enol (fenol), debido a la importante estabilidad del sistema aromático (sec. 13-1).

PROBLEMA 7-39 **Sugiera un factor que contribuya a la mayor estabilidad del enol de un compuesto 1,3-dicarbonílico en comparación con un compuesto monocarbonílico.**

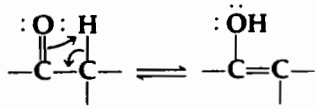
La interconversión entre la forma carbonílica y la enólica puede catalizarse tanto por ácidos como por bases. En medio ácido, tiene lugar ante todo la protonación del carbonilo. En medio básico, la etapa inicial es la abstracción del hidrógeno en α. En medio ácido:



En medio básico:

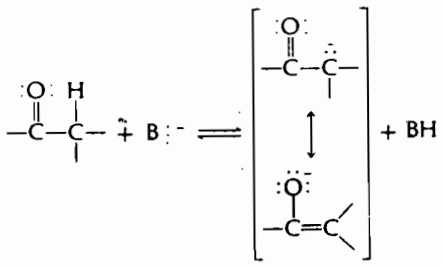


PROBLEMA 7-40 **Un mecanismo posible para la tautomería ceto-enólica sería el desplazamiento intramolecular del protón al oxígeno. ¿Qué nos dice la observación de que el proceso está sujeto a catálisis ácida o básica en relación con este posible mecanismo?**



B. Aniones enolato

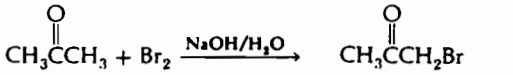
Los compuestos carbonílicos poseen una acidez considerablemente mayor que sus hidrocarburos análogos (sec. 6-1*B*). Esto puede ser atribuido a la capacidad del grupo carbonilo para deslocalizar la carga negativa de la base conjugada. La base conjugada de un compuesto carbonílico es el importante *anión enolato*, especie que participa también en el proceso de enolización catalizado por bases (sec. 7-6*A*).



Anión enolato

PROBLEMA 7-41 | **¿Cuál de las dos estructuras resonantes del ion enolato de la acetona es de esperar que contribuya más al híbrido de resonancia? ¿Por qué?**

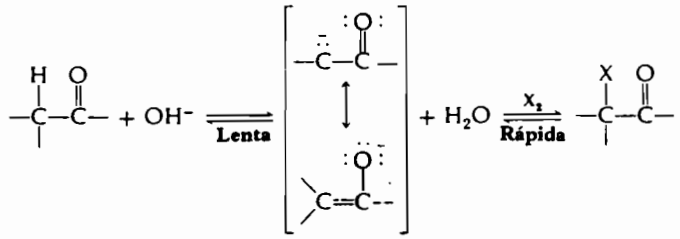
Los iones enolato participan en algunos procesos sintéticos de la química orgánica que son de la mayor importancia. Un interesante ejemplo lo constituye la reacción de halogenación, es decir, la sustitución de un hidrógeno en α de un grupo carbonilo por un halógeno.



Acetona — **α-Bromoacetona** (1-Bromo-2-propanona)

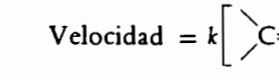
La halogenación de los compuestos carbonílicos ha sido cuidadosamente investigada, y constituye un modelo de cómo puede desarrollarse un mecanismo a partir de distintos tipos de datos experimentales.

El mecanismo de halogenación de compuestos carbonílicos en presencia de base generalmente aceptado transcurre en dos etapas. La primera es la formación de un anión enolato, y controla la velocidad de la reacción. En la segunda, rápida, tiene lugar la adición del halógeno.



Examinemos la evidencia que da soporte al esquema mecanístico indicado:

1 Los estudios cinéticos muestran que la reacción es de segundo orden: primer orden en compuesto carbonílico y primer orden en base. En la etapa que controla la velocidad participan tanto la base como el sustrato, y es bimolecular.

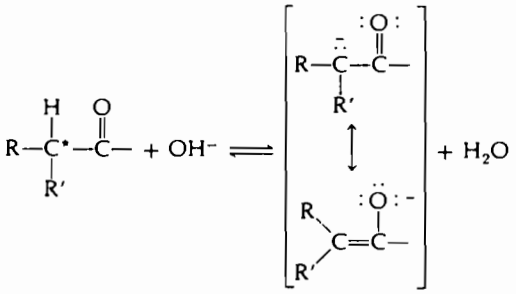


2 Cuando la reacción se realiza sobre el átomo de carbono asimétrico de un compuesto carbonílico ópticamente activo, el producto de reacción es racémico (sec. 4-4).

3 El tratamiento de un compuesto ópticamente activo con base, en ausencia de halógeno, también lleva a la pérdida de la actividad óptica del compuesto carbonílico. Además, la velocidad de pérdida de la actividad óptica es la misma que la velocidad de halogenación.

La dependencia de la velocidad de halogenación de las concentraciones de *compuesto carbonílico* y de *base*, pero *no de halógeno*, indica que el halógeno no participa en la etapa que controla la velocidad. Como mínimo, la reacción debe transcurrir en dos etapas.

La formación de un producto racémico denota la intervención de un intermedio simétrico (aquiral) durante el proceso. El ion enolato es esta estructura simétrica.

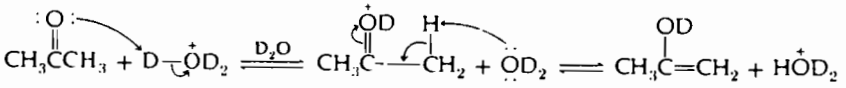


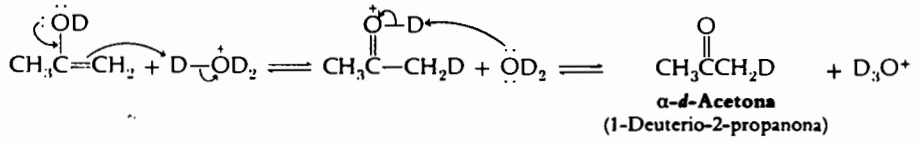
Opticamente activo **Simétrico**

El que la halogenación y racemización del compuesto carbonílico procedan a la misma velocidad significa que la etapa que controla la velocidad es la misma en ambos casos. Dicha etapa es la formación del anión enolato. En presencia de halógeno, una etapa rápida subsiguiente produce la halogenación. Si no existe halógeno, el intermedio simétrico revierte al producto de partida, en forma racémica.

PROBLEMA 7-42 **Los resultados experimentales de la halogenación de la 2-butil fenil cetona muestran que las velocidades de reacción con Cl_2, Br_2 o I_2 son idénticas. ¿Qué nos indica esto con respecto a las velocidades de la etapa de halogenación real (la adición del halógeno al ion enolato) en los tres casos mencionados?**

Las reacciones promovidas por ácido que tienen lugar en la posición α de un grupo carbonilo lo hacen a través del enol, en lugar del enolato. El intercambio de hidrógeno por deuterio en óxido de deuterio ácido ilustra el mecanismo.





PROBLEMA 7-43 **La halogenación de la 2-butil fenil cetona ópticamente activa tiene lugar también bajo catálisis ácida con resultados experimentales similares a los obtenidos bajo condiciones básicas que hemos visto anteriormente. Escriba un mecanismo para la reacción en medio ácido que sea consistente con estos resultados.**

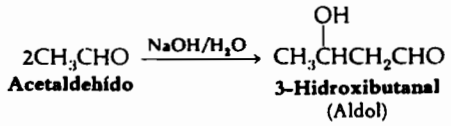
7-7 ADICION-DESHIDRATACION. REACCION ALDOLICA

Hemos representado el anión enolato como un híbrido de resonancia cuyas principales estructuras contribuyentes poseen una carga negativa sobre el carbono o sobre el oxígeno. Por razones que serán expuestas en la sección 9-8*B*, la mayoría de reacciones del ion enolato tienen lugar a través del carbono como nucleófilo, y no a través del oxígeno. La halogenación (sec. 7-6*B*), la acilación (sec. 8-7), la alquilación (sec. 9-8*A*), y la adición conjugada (sec. 12-1), constituyen algunos ejemplos de la utilización del carbanión enolato como nucleófilo.

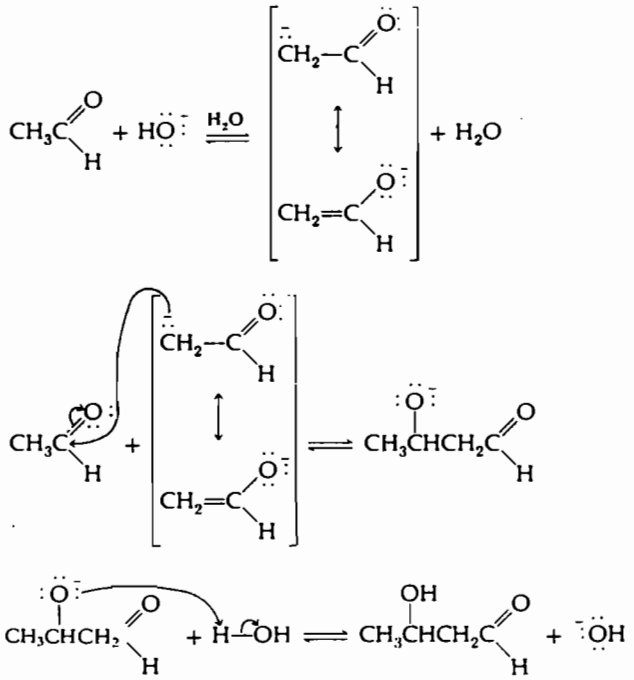
Por otra parte, también sabemos que el átomo de carbono carbonílico es electrófilo. La combinación de ambas propiedades, la nucleofilia del carbanión enolato y la electrofilia del carbono carbonílico, conduce a un importante grupo de métodos sintéticos conocidos genéricamente como *reacciones de condensación del carbonilo*.

A. Adición

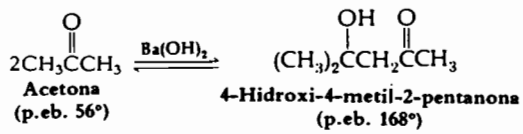
Cuando se trata el acetaldehído con base diluida, tiene lugar una reacción, produciéndose 3-hidroxibutanal. El compuesto, un aldehído-alcohol denominado aldol, es el ejemplo más sencillo de la *reacción aldólica*.



La reacción aldólica es una dimerización, es decir, dos moléculas de aldehído se combinan entre sí, produciendo una molécula de producto. Un examen de la estructura del producto nos indica que un átomo de carbono en α de una molécula de reactivo ha formado un enlace con el carbono carbonílico de otra. En el mecanismo aceptado para esta reacción una molécula de anión se adiciona al grupo carbonilo de otra.

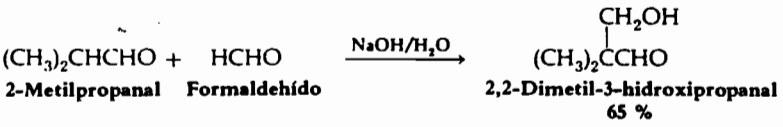


Las cetonas son considerablemente menos reactivas como electrófilos que los aldehídos en la reacción aldólica. Los mismos factores estéricos y electrónicos que hemos considerado anteriormente al discutir la reactividad del grupo carbonilo influyen ahora (sec. 7-1*C*). Como la reacción es reversible y la constante de equilibrio favorece en general a los productos de partida, la dimerización de una cetona se efectúa desplazando el equilibrio hacia el producto final. Por ejemplo, para hacer la reacción aldólica de la acetona se utiliza un aparato por el que se hace pasar acetona continuamente, de forma que entre en contacto con un catalizador de hidróxido de bario. A medida que la acetona mezclada con el producto salen del recipiente que contiene la base, se evapora la acetona de menor punto de ebullición, y se hace reaccionar de nuevo. El producto, de punto de ebullición mayor, se mantiene en el destilador, recuperándose del mismo al final de la reacción.

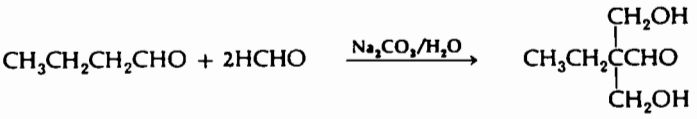


Las reacciones aldólicas mixtas se pueden llevar a cabo dejando reaccionar entre sí dos compuestos carbonílicos distintos. Sin embargo, pueden resultar mezclas muy complejas si cada componente puede reaccionar consigo mismo además de con el otro componente. El número de posibles productos se reduce cuando un componente de una reacción aldólica mixta no posee hidrógenos en α, y, por tanto, es incapaz de formar anión enolato. El formaldehído puede utilizarse

de este modo, aunque su elevada reactividad relativa conduce a una adición múltiple.



2-Metilpropanal **Formaldehído** **2,2-Dimetil-3-hidroxipropanal**
65 %



Butanal **Formaldehído** **2,2-Bis-hidroximetilbutanal**
95 %

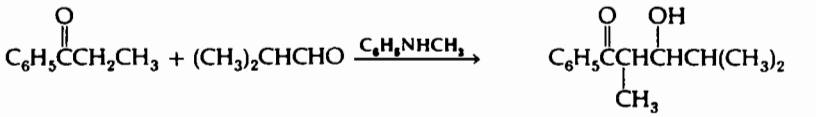
PROBLEMA 7-44 **Escriba todos los productos formados en la reacción aldólica del propanal con el butanal en base acuosa (suponiendo que no tiene lugar deshidratación, sección 7-7*B*).**

PROBLEMA 7-45

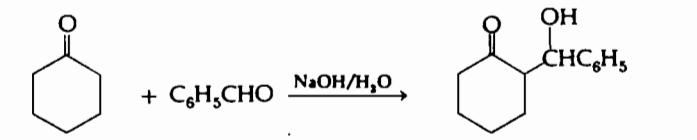
a Justifique la observación de que se obtiene muy poco producto de autocondensación en la reacción catalizada por base de cantidades equimolares de 2-metilpropanal y formaldehído.

b Proponga un mecanismo para esta reacción aldólica mixta.

Cuando tiene lugar una reacción aldólica entre un aldehído y una cetona, casi siempre el aldehído es el electrófilo. La menor reactividad del carbonilo de la cetona explica este comportamiento.



1-Fenil-1-propanona (Propiofenona) **2-Metilpropanal** **2,4-Dimetil-1-fenil-3-hidroxi-1-pentanona 88 %**

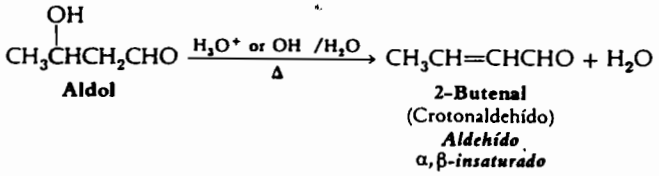


Ciclohexanona **Benzaldehído** **2-Hidroxibencilciclohexanona**
≈ 100 %

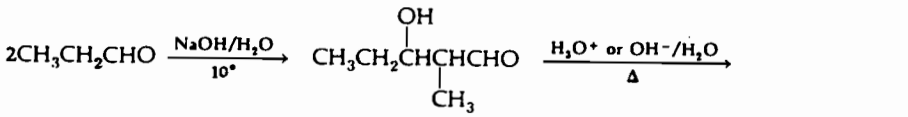
B. Deshidratación

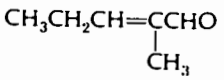
Los compuestos β-hidroxicarbonílicos que se obtienen en las reacciones aldólicas se transforman en *compuestos carbonílicos α,β-insaturados* cuando se calientan en

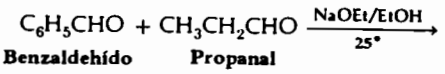
medio ácido o básico. La pérdida de agua, una reacción de eliminación (sección 10-5*A*), viene favorecida al formarse un sistema conjugado más estable.

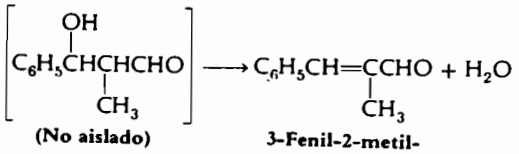


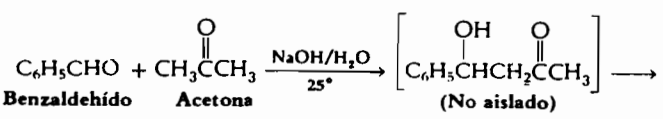
El producto hidroxicarbonílico de una reacción aldólica puede ser aislado cuando los reactivos son aldehídos o cetonas simples, pero las condiciones de reacción son a menudo suficientes para causar la deshidratación, a medida que van formándose los productos iniciales. Si el producto α,β-insaturado es particularmente estable, como, por ejemplo, cuando un anillo bencénico pasa a formar parte del sistema conjugado, el compuesto insaturado es el único producto que se aísla.

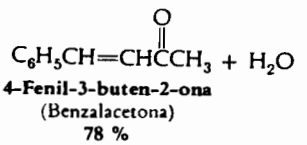












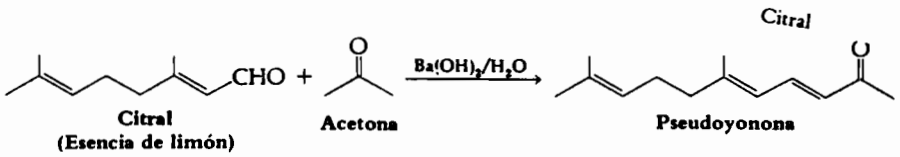
PROBLEMA 7-46 **La autocondensación del 2-metilpropanal puede provocarse calentando la mezcla básica de reacción. Sin embargo, sólo se obtiene el aldol, en lugar del compuesto carbonílico α,β-insaturado, incluso bajo estas condiciones favorables para la deshidratación. Explique este resultado.**

C. Utilidad sintética de la reacción aldólica

La reacción aldólica es uno de los procedimientos sintéticos de importancia en los que participan los compuestos carbonílicos. Muchos de los ejemplos que hemos visto representan típicas preparaciones de laboratorio. La reacción también tiene numerosas aplicaciones industriales. La acroleína, producto de partida de muchos procesos industriales, puede ser preparada mediante la reacción aldólica mixta entre el formaldehído y el acetaldehído.

$$\underset{\text{Formaldehído}}{HCHO} + \underset{\text{Acetaldehído}}{CH_3CHO} \xrightarrow[300^\circ]{\text{Silicato sódico}} \underset{\substack{\text{Acroleína}\\(\text{2-Propenal})}}{CH_2{=}CHCHO}$$

La pseudoyonona, un intermedio en la síntesis de la vitamina A (sec. 14-5*D*) y de varios importantes aromas de perfumes, se prepara mediante una reacción mixta entre la acetona y el citral, un aceite esencial.



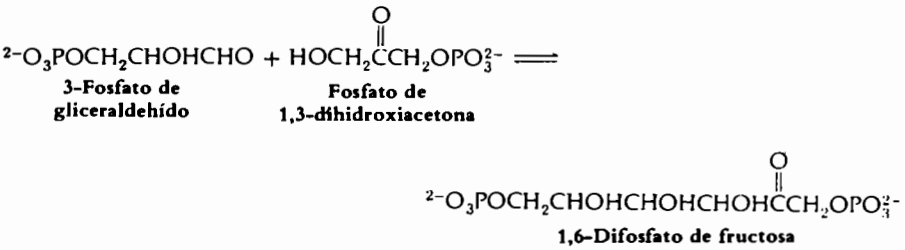
Citral (Esencia de limón) — Acetona — Pseudoyonona

PROBLEMA 7-47 **La reacción promovida por base del citral con 2-butanona conduce a dos metilpseudoyononas isómeras. Proponga estructuras para cada uno de dichos productos y justifique su formación.**

La reacción aldólica ha sido ampliamente utilizada para la formación de anillos de cinco y seis miembros. Cuando los factores estéricos no constituyen un problema, la entropía favorable de la ciclación intramolecular supone una importante ventaja (sec. 7-3*A*). Un paso de la importante reacción de *anelación de Robinson*, utilizada en síntesis de esteroides, es una ciclación aldólica (sec. 12-1*B*).



Las reacciones aldólicas catalizadas por enzimas juegan un importante papel en muchos procesos biológicos. En el capítulo 15 veremos que la reacción entre el 3-fosfato de gliceraldehído y el fosfato de 1,3-dihidroxiacetona es un paso clave en la formación y degradación (metabolismo) de los carbohidratos.

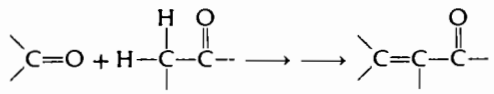


3-Fosfato de gliceraldehído — **Fosfato de 1,3-dihidroxiacetona**

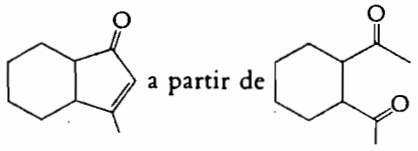
1,6-Difosfato de fructosa

La utilidad sintética de la reacción aldólica deriva de la formación de nuevos enlaces carbono-carbono, es decir, de la construcción del esqueleto carbonado. Los procesos de importancia sintética de este tipo se denominan frecuentemente *reacciones de construcción*. Como la síntesis de Grignard, el método de la reacción aldólica produce un compuesto con grupos funcionales, que pueden ser utilizados en posteriores transformaciones.

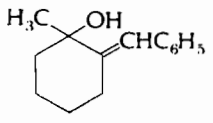
Cuando pensamos en una reacción aldólica, o en cualquier otra reacción, para realizar una secuencia sintética, debemos saber el tipo de unidad estructural que produce cada método. El conjunto de adición-eliminación de la reacción aldólica forma un grupo carbonilo α,β-insaturado, por sustitución del oxígeno de un carbonilo sobre el carbono en α de otro.



Por ejemplo, si se desea un compuesto que posea la unidad estructural de la 2-ciclopentenona, vemos que la estructura cíclica podría ser preparada mediante una reacción aldólica en la que el doble enlace carbono-carbono coincidiera con el punto de ciclación.

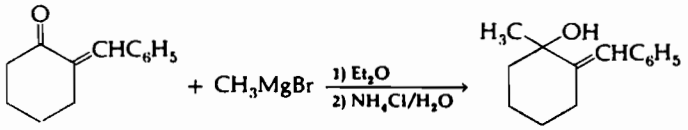


Una síntesis normal puede contener muchos pasos. El químico debe reconocer el cambio neto estructural que tiene lugar tras cada etapa individual, a medida que se desarrolla la secuencia total. Veamos la síntesis del 2-bencilidenil-1-metil-ciclohexanol. Se trata de una molécula de apariencia muy complicada, pero que puede prepararse en sólo dos etapas, y utilizando reactivos baratos, existentes en todos los laboratorios químicos.

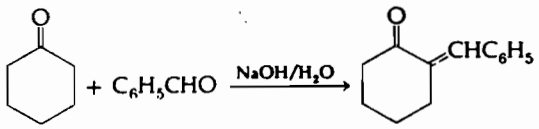


2-Bencilidenil-1-metilciclohexanol
(Molécula objetivo)

La primera etapa es distinguir aspectos estructurales que nos den la clave de las reacciones necesarias. Por ejemplo, el alcohol terciario puede prepararse a partir de una cetona, y el bromuro de metilmagnesio, mediante una reacción de Grignard.



La cetona α,β-insaturada necesaria para esta etapa puede obtenerse por una reacción aldólica entre el benzaldehído y la ciclohexanona.

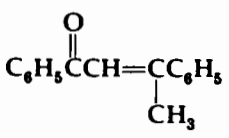


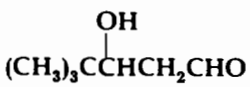
Con estas dos reacciones podemos preparar el producto deseado (la molécula objetivo) en dos etapas, comenzando con los sencillos reactivos benzaldehído y ciclohexanona. Hay que señalar que el orden en que estas dos etapas se realicen es crítico, pues si se añadiera primero el reactivo de Grignard a la ciclohexanona, el producto (1-metilciclohexanol) no daría la reacción aldólica con benzaldehído.

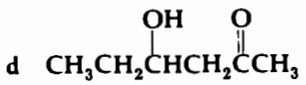
En el ejemplo anterior el grupo cetónico del aldol inicial queda al final enmascarado por la reacción de Grignard. Con la práctica, aprenderemos a reconocer que un grupo hidroxilo sobre el carbono en α de un doble enlace puede haberse originado a partir de un carbonilo procedente de una reacción aldólica. En general es muy útil trabajar el problema sintético hacia atrás, es decir, comenzando con la molécula objetivo y determinando cómo puede ser formada. A medida que nuestro catálogo de reacciones químicas sea mayor, los problemas de diseño sintético también serán más complejos, y los resultados más atractivos (cap. 14).

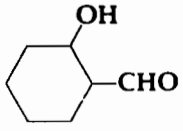
PROBLEMA 7-48 **Sintetice cada uno de los siguientes compuestos mediante una reacción aldólica:**

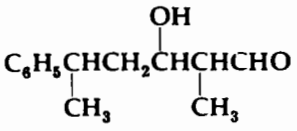
a $C_6H_5CH{=}CHCHO$

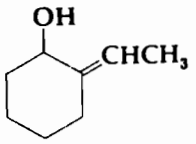
b 

c 

d 

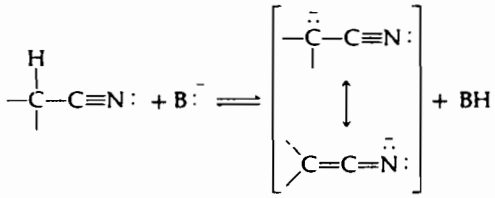
e 

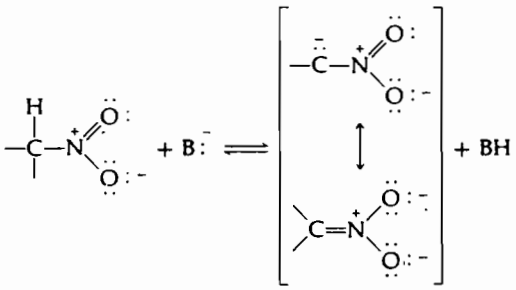
f 

g $C_6H_5CH{=}CHC(=O)CH{=}CHC_6H_5$ h* 

D. Otros aniones estabilizados

Otros grupos funcionales distintos del carbonilo pueden estabilizar un carbanión por deslocalización de la carga negativa. Los grupos ciano y nitro constituyen dos importantes ejemplos. Los aniones estabilizados que se forman son análogos a los iones enolato.

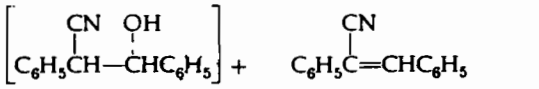




Aniones como los anteriores pueden adicionarse al grupo carbonilo en procesos similares a las reacciones aldólicas cruzadas o mixtas. La adición produce un compuesto hidroxilado que en general se deshidrata. De nuevo nos hallamos ante una secuencia de adición-deshidratación, que conduce a un producto en el que el oxígeno de un grupo carbonilo ha sido reemplazado por un átomo de carbono.

$C_6H_5CH_2CN + C_6H_5CHO \xrightarrow{NaOEt/EtOH}$

Fenilacetonitrilo (2-Feniletanonitrilo) — **Benzaldehído**



(No aislado) — **2,3-Difenil-2-propenonitrilo 91%**

* Se requiere otra reacción, además de la aldólica.

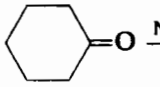
$$CH_3NO_2 + C_6H_5CHO \xrightarrow{NaOH/H_2O} C_6H_5CH{=}CHNO_2$$

Nitrometano — **2-Nitroestireno** (1-Fenil-2-nitroeteno) **83%**

PROBLEMA 7-49 **Indique el producto orgánico principal de cada una de las siguientes reacciones:**

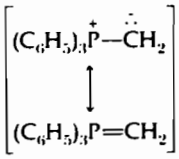
a $CH_3NO_2 + HCHO \xrightarrow{NaOH/H_2O}$

b $CH_3NO_2 +$ HCHO (Exceso) $\xrightarrow{NaOH/H_2O}$

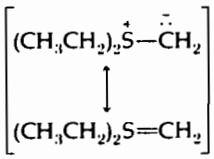
c $CH_3CH_2NO_2 +$  $\xrightarrow{NaOH/H_2O}$

d $(CH_3)_2CHCH_2CN + C_6H_5CHO \xrightarrow{NaOEt/EtOH}$

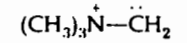
Los *iluros* son una interesante clase de compuestos carbanionoides en los que la carga negativa del carbono está estabilizada por un heteroátomo adyacente cargado positivamente. El compuesto es eléctricamente neutro, aunque posee un grado significativo de separación de cargas.



Metililuro de trifenilfosfonio (Metilentrifenilfosforano) ***Iluro de fósforo***



Metililuro de dietilsulfonio (Metilendietilsulfurano) ***Iluro de azufre***



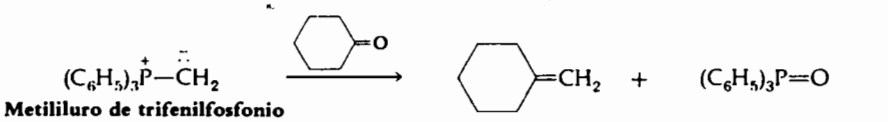
Metililuro de trimetilamonio ***Iluro de nitrógeno***

PROBLEMA 7-58 **¿Por qué en los iluros de fósforo y de azufre se representan estructuras resonantes con enlace sencillo y otras con enlace doble, mientras que en los iluros de nitrógeno se representan sólo con enlace sencillo?**

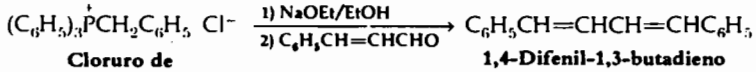
Los iluros de fósforo han sido los más utilizados en síntesis. La *reacción de Wittig* entre un iluro de fósforo y un aldehído o una cetona sirve para reemplazar el átomo de oxígeno del carbonilo por el carbono del iluro. Sin embargo, a diferencia de lo que hemos visto hasta ahora, el grupo que estabiliza el carbanión (un átomo de fósforo tetracoordinado) se pierde junto con el átomo de oxígeno del carbonilo. El producto final es un alqueno sin los grupos funcionales originales presentes. Wittig obtuvo el premio Nobel de química en 1979 por el desarrollo de este tipo de reacción de formación de dobles enlaces.



Bromuro de metiltrifenilfosfonio **Hidruro sódico**

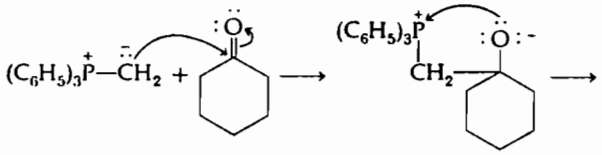


Metililuro de trifenilfosfonio **Metilenciclohexano** **86%** **Oxido de trifenilfosfina**

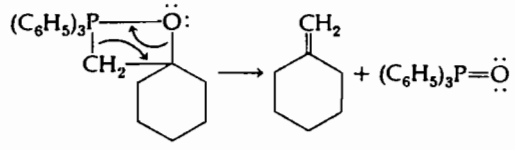


Cloruro de benciltrifenilfosfonio **1,4-Difenil-1,3-butadieno** **84%**

La formación del iluro se lleva a cabo tratando la sal de fosfonio (sec. 9-7*D*) con una base fuerte. La adición al grupo carbonilo produce una betaína u oxafosfetano intermedios. Al colapsar el intermedio inestable se forma el producto. La estabilidad del óxido de fosfina que se produce es un factor importante para que la reacción de Wittig se produzca de forma completa.



Betaína



Oxafosfetano

PROBLEMA 7-51 **Escriba las ecuaciones químicas de la reacción de $(C_6H_5)_3\overset{+}{P}—\overset{-}{C}HC_6H_5$ con:**

a Formaldehído

b Ciclopentanona

c Benzaldehído

7-8 NITROGENO COMO NUCLEOFILO

Un gran número de compuestos de diversas estructuras y a menudo de importancia biológica contienen un átomo de nitrógeno nucleófilo, en general en forma de amina. Muchos de estos compuestos son capaces de reaccionar con un carbonilo,

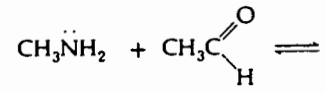
* Dimetil sulfóxido.

de la misma forma que lo hacen los nucleófilos del oxígeno y del carbono considerados anteriormente en este capítulo. La adición de una amina primaria a un aldehído o una cetona se parece mucho a la reacción aldólica (sec. 7-7), en el sentido de que el producto de la reacción es el resultante de sustituir el oxígeno carbonílico por el nitrógeno de la amina.

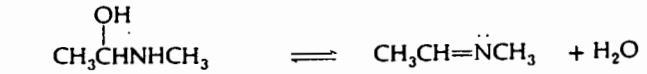


A. Iminas y enaminas

Las aminas primarias reaccionan con los aldehídos y las cetonas formando productos denominados *iminas* (o bases de Schiff). Las iminas son con frecuencia poco estables, aunque pueden ser importantes intermedios en algunas reacciones. Desde el punto de vista mecanístico, la formación de una imina es parecida a una reacción aldólica, es decir, una adición seguida de una deshidratación.



Metilamina (Metanamina) **Acetaldehído** (Etanol)



N*-Metil-1-hidroxietilamina** ***Carbinolamina

Metilimina del acetaldehído (2-Aza-2-buteno) ***Imina***

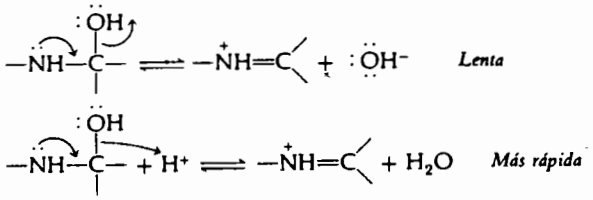
La formación de iminas es catalizada por ácidos diluidos. La reacción transcurre en general más aprisa a un pH de 3-5. Al incrementar la acidez (pH < 3) o disminuirla (pH > 5) disminuye la velocidad de la reacción.

El efecto de la acidez aparece claro si tenemos en cuenta que la deshidratación está catalizada por ácido, y que la pérdida de agua es la etapa que controla la velocidad del proceso, que ocurre en dos pasos. Al ser la deshidratación ácido-catalizada, parece claro que al disminuir la acidez (mayor pH) disminuya la velocidad de la deshidratación, y en consecuencia la velocidad de la reacción en su conjunto (fig. 7-6*a*).

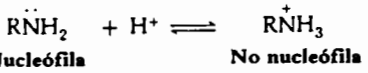
Pero ¿por qué la velocidad óptima es a un pH intermedio y es menor a mayor acidez? La respuesta aparece al considerar la primera etapa, de adición. La amina es nucleófila por el par de electrones sin compartir del nitrógeno. Al aumentar la acidez del medio de reacción, la amina se va protonando y transformando en no nucleófila (fig. 7-6*b*), por lo que deja de tener lugar su adición al carbonilo. La reacción es un compromiso entre dos pasos sobre los cuales influye el pH de forma opuesta.

FIGURA 7-6

Efecto de la acidez sobre la formación de iminas.



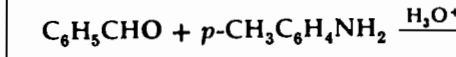
(*a*) Efecto del ácido sobre la deshidratación



(*b*) Efecto del ácido sobre la nucleofilia de la amina

PROBLEMA 7-52

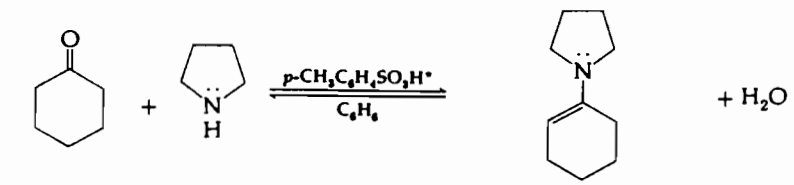
La imina que se forma en la reacción entre la *p*-metilanilina y el benzaldehído en ácido diluido es un sólido estable (p.f. 35°).



a ¿Por qué hay que esperar que esta imina sea más estable que las formadas a partir de aminas alifáticas simples y aldehídos?

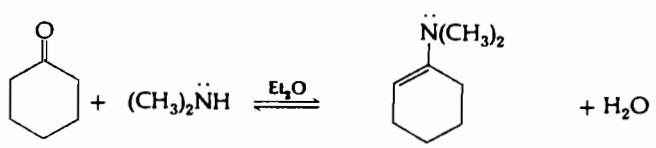
b Proponga un mecanismo para su formación.

El átomo de nitrógeno de una amina secundaria se adiciona al grupo carbonilo de forma muy similar a como lo hacen las aminas primarias. Sin embargo, la estructura del producto aislado es diferente, ya que el doble enlace, en vez de estar directamente sobre el nitrógeno, se ha isomerizado al enlace carbono-carbono adyacente. El producto es un alqueno y al mismo tiempo una amina, y se denomina *enamina*, pudiendo aislarse y utilizarse como intermedio en síntesis (sec. 9-8*B*). Las enaminas son los análogos nitrogenados de los enoles.



Ciclohexanona **Pirrolidina**

***N*-(1-Ciclohexenil) pirrolidina**
Enamina



Dimetilamina

1-Dimetilamino-ciclohexeno

* Acido *p*-toluenosulfónico, interesante catalizador ácido en medios no acuosos

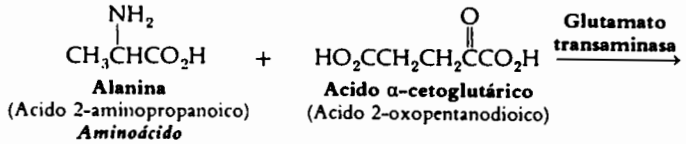
PROBLEMA 7-53

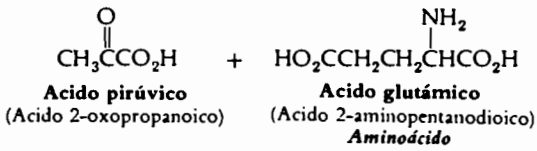
a La preparación de una enamina en general suele hacerse eliminando el agua del medio de reacción. ¿Por qué es esto tan importante?

b Proponga un mecanismo para la formación de la enamina de la ciclohexanona y la pirrolidina.

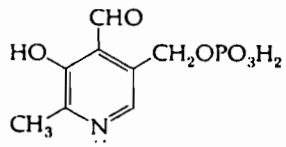
B. Transaminación

Un interesante papel de las iminas como intermedios es la reacción de transaminación, de importancia biológica. La transaminación es un proceso por el cual se transfiere un grupo amino de una molécula a otra. En los sistemas vivos el grupo amino de un aminoácido se transfiere al grupo carbonilo de otra molécula. La secuencia, promovida por una enzima, la transaminasa, es un método de formación de nuevos aminoácidos.





Todas las transaminasas importantes parecen compartir la misma coenzima, el fosfato de piridoxal. Las coenzimas son pequeñas constituyentes no proteínicas de las enzimas, con frecuencia indispensables para la actividad enzimática (sección 16-3).

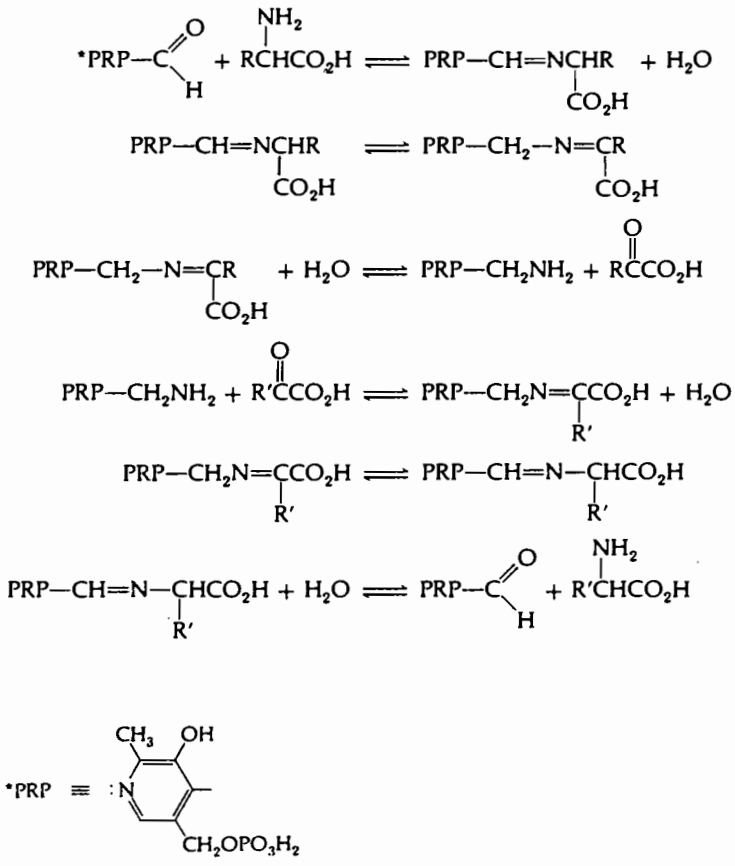


Fosfato de piridoxal

La transaminación biológica no es la simple transferencia de un grupo amino de una molécula a otra. El grupo carbonilo de la coenzima piridoxal forma primero una imina con el grupo amino del aminoácido «dador». La reacción subsiguiente de este aducto con el compuesto carbonílico «aceptor» conduce a la formación de un nuevo aminoácido, regenerándose el fragmento de piridoxal. *El piridoxal es el transportador del grupo amino de un reactivo a otro.* La secuencia, de numerosos pasos, supone una serie de adiciones e isomerizaciones reversibles (fig. 7-7).

FIGURA 7-7

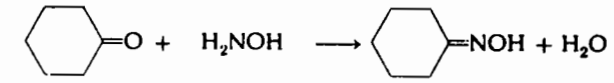
Transaminación catalizada por piridoxal.



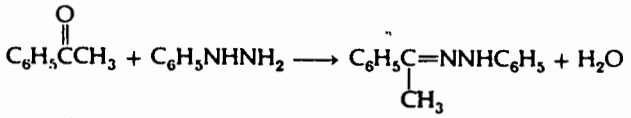
PROBLEMA 7-54 **Considere cada imina que interviene en la transaminación catalizada por piridoxal (fig. 7-7). Identifique los componentes amina y carbonilo originales de cada estructura.**

C. Derivados de los compuestos carbonílicos

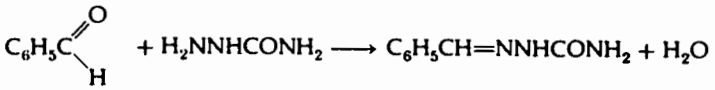
Antes de que la moderna instrumentación espectroscópica fuera asequible (cap. 5), los compuestos orgánicos o sus productos de degradación se identificaban en general transformándolos en derivados sólidos con puntos de fusión conocidos. Algunos reactivos frecuentes para caracterizar aldehídos y cetonas eran la hidroxilamina, la fenilhidrazina, la 2,4-dinitrofenilhidrazina y la semicarbazida. Cada reactivo forma un derivado por sustitución del oxígeno carbonílico por un átomo de nitrógeno. *Todos estos derivados carbonílicos son iminas estables.*



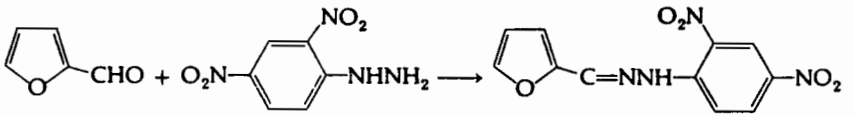
Ciclohexanona (p.f. −31°) + **Hidroxilamina** → **Oxima de la ciclohexanona (p.f. 90°)** *Oxima*



Acetofenona (p.f. 19°) + **Fenilhidrazina** → **Fenilhidrazona de la acetofenona (p.f. 105°)** *Fenilhidrazona*



Benzaldehído (p.f. −26°) + **Semicarbazida** → **Semicarbazona del benzaldehído (p.f. 222°)** *Semicarbazona*

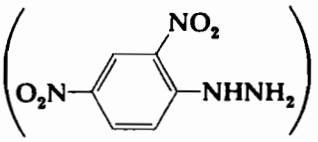


Furfural (p.f. −39°) + **2,4-Dinitrofenilhidrazina** → **2,4-Dinitrofenilhidrazona del furfural (p.f. 229°)**

PROBLEMA 7-55

a Escriba la ecuación química de la reacción del *p*-metoxibenzaldehído con:

i Hidroxilamina (H_2NOH)

ii 2,4-Dinitrofenilhidrazina 

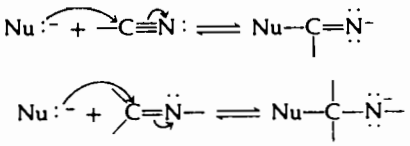
iii Semicarbazida 

iv Fenilhidrazina ($C_6H_5NHNH_2$)

b Proponga un mecanismo para la formación de la oxima a pH = 5.

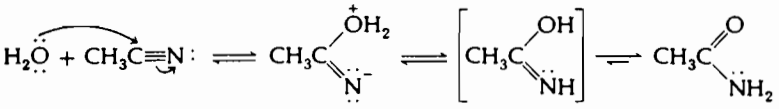
7-9 ADICION NUCLEOFILA A ANALOGOS CARBONILICOS

Los grupos insaturados polares distintos del carbonilo también sufren reacciones de adición nucleófila. Los grupos funcionales con enlaces múltiples carbono-nitrógeno son de particular interés para el químico orgánico. La mayoría de reacciones de los nitrilos y de las iminas son análogas a las de los aldehídos y las cetonas.



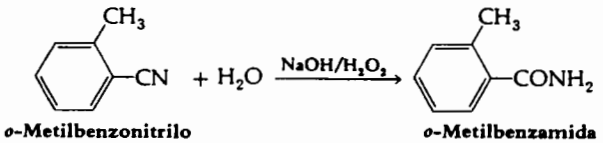
A. Adición nucleófila a nitrilos

La adición de agua (hidratación) de los nitrilos constituye un método de obtención de amidas (sec. 8-4). El agua (el nucleófilo) se adiciona al carbono electrófilo formando una isoamida (hidroxi-imina) inestable. La amida más estable se produce por equilibrio tautómero.

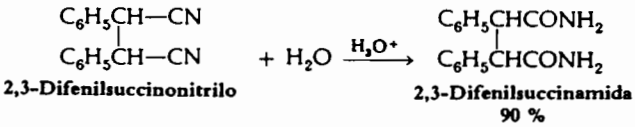


Acetonitrilo (Etanonitrilo) — ***Isoamida*** **(no aislada)** — **Acetamida** (Etanamida)

La reacción de hidratación puede ser catalizada tanto por ácido como por base. Una pequeña cantidad de peróxido de hidrógeno en presencia de hidróxido sódico acelera notablemente la velocidad de la reacción. Bajo condiciones más enérgicas (en general calentando), tiene lugar la hidrólisis de la amida formada, obteniéndose un ácido carboxílico (sec. 8-3*B*).

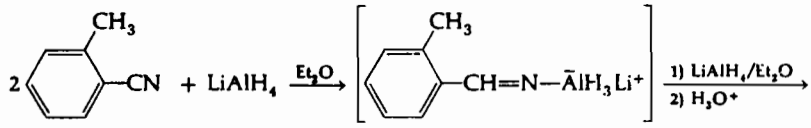


***o*-Metilbenzonitrilo** — ***o*-Metilbenzamida** **92 %**

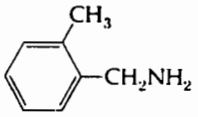


2,3-Difenilsuccinonitrilo — **2,3-Difenilsuccinamida** **90 %**

La adición de hidruro a los nitrilos (reducción) es un procedimiento de preparación de aminas primarias. La estequiometría de la reacción requiere dos átomos de hidrógeno (0,5 moles de hidruro de litio y aluminio). Se supone que se forma en primer lugar un análogo de una imina, pero no puede ser aislado.



o-Metilbenzonitrilo

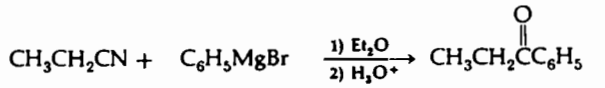


o-Metilbencilamina
88 %

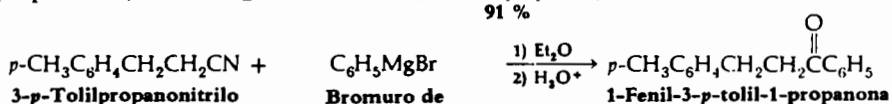
$$2(C_6H_5)_2CHCN + LiAlH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ AlCl_3/Et_2O} (C_6H_5)_2CHCH_2NH_2$$

Difenilacetonitrilo — **2,2-Difeniletilamina** **91 %**

Una interesante reacción de los nitrilos es la adición de un reactivo de Grignard (sec. 7-5*C*) para producir una cetona. La adición es por lo general lenta, y el análogo de imina que se forma inicialmente es estable frente a una segunda adición. Al tratar con agua se forma una imina inestable (una imina del amoniaco) que se hidroliza fácilmente a cetona. La facilidad relativa con que pueden prepararse diversos reactivos de Grignard (sec. 7-5*B*), y diversos nitrilos (sec. 9-8*C*), hace que el método constituya una forma muy versátil de sintetizar cetonas.



Propionitrilo (Propanonitrilo) — **Bromuro de fenilmagnesio** — **Propiofenona** (1-Fenil-1-propanona) **91 %**



3-*p*-Tolilpropanonitrilo — **Bromuro de fenilmagnesio** — **1-Fenil-3-*p*-tolil-1-propanona** **70 %**

PROBLEMA 7-56 | **¿Por qué el reactivo de Grignard no se adiciona al grupo carbonilo cuando se prepara una cetona por adición del reactivo a un nitrilo?**

B. Adición nucleófila a iminas

Hemos visto que las iminas, aunque son inestables, pueden ser importantes intermedios en una secuencia de reacciones. Un grupo de reacciones denominadas *aminaciones reductivas* consisten en la adición de hidruro (reducción) al doble enlace carbono-nitrógeno de una imina estable o de existencia transitoria.

$$\underset{\substack{\text{Imina de la anilina y el benzaldehído}\\(1,2\text{-Difenilazaeteno})}}{C_6H_5CH{=}NC_6H_5} \xrightarrow[MeOH/H_2O]{NaBH_4} \underset{\substack{N\text{-Fenilbencilamina}\\97\ \%}}{C_6H_5CH_2NHC_6H_5}$$

La conversión de una amina primaria en una metilamina secundaria o terciaria (reacción de *Eschweiler-Clarke*) es un ejemplo de aminación reductiva en la que el compuesto carbonílico es el formaldehído y el ácido fórmico el agente reductor.

$$\underset{\text{Bencilamina}}{C_6H_5CH_2NH_2} + \underset{\text{Formaldehído}}{2HCHO} + \underset{\text{Acido fórmico}}{2HCO_2H} \longrightarrow \underset{\substack{N,N\text{-Dimetilbencilamina}\\90\ \%}}{C_6H_5CH_2N(CH_3)_2} + 2CO_2 + 2H_2O$$

La reacción del formaldehído con la amina conduce a una imina. El formiato hace de agente de reducción, ya que se desprende dióxido de carbono. El papel del ion formiato como fuente de hidruro es similar al observado en la reacción de Cannizzaro (sec. 7-4C).

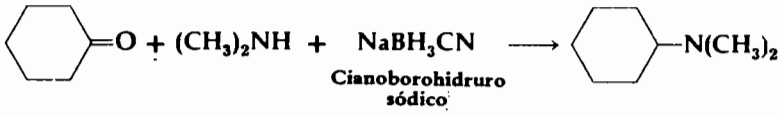
$$C_6H_5CH_2NH_2 + HCHO \rightleftharpoons C_6H_5CH_2N{=}CH_2 + H_2O$$

$$C_6H_5CH_2N{=}CH_2 + HCO_2H \rightleftharpoons C_6H_5CH_2\overset{+}{N}H{=}CH_2 + H{-}C(=O)(-\ddot{O}:) \rightleftharpoons$$

$$\underset{N\text{-Metilbencilamina}}{C_6H_5CH_2NHCH_3} + CO_2 \xrightarrow[\text{de la secuencia}]{\text{Repetición}} \underset{N,N\text{-Dimetilbencilamina}}{C_6H_5CH_2N(CH_3)_2}$$

PROBLEMA 7-57

El cianoborohidruro sódico, agente de reducción introducido en la década de 1970, reacciona con un compuesto carbonílico y con una amina produciendo una nueva amina.



Exponga con detalle los pasos de esta secuencia sintética.

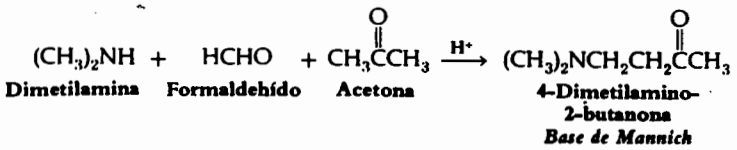
PROBLEMA 7-58

El ácido α-cetoglutárico se transforma en ácido glutámico en presencia de iones amonio (NH_4^+) y de NADH (dinucleótido de adenina y dihidronicotinamida, sec. 7-4C). Se trata de una aminación reductiva biológica. Proponga un mecanismo para la reacción.

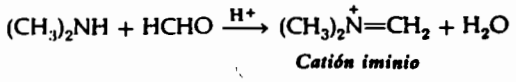
$$\underset{\text{Acido α-cetoglutárico}}{HO_2CCH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CO_2H} \xrightarrow[NADH]{NH_3/H^+} \underset{\text{Acido glutámico}}{HO_2CCH_2CH_2\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCO_2H}$$

Tanto la complejidad como la versatilidad de las reacciones entre carbonilo y amina quedan ilustradas mediante el remarcable proceso conocido como reacción de *Mannich*. En la secuencia global se ponen en general en contacto una amina, un

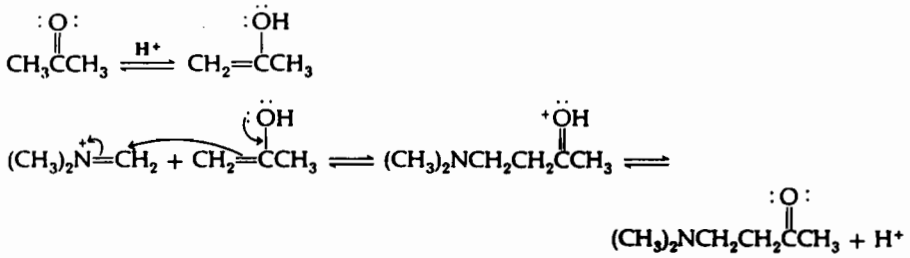
aldehído (casi siempre formaldehído) y una cetona que contenga hidrógeno en α (una cetona enolizable). Los productos, β-amino cetonas, se suelen denominar bases de Mannich.



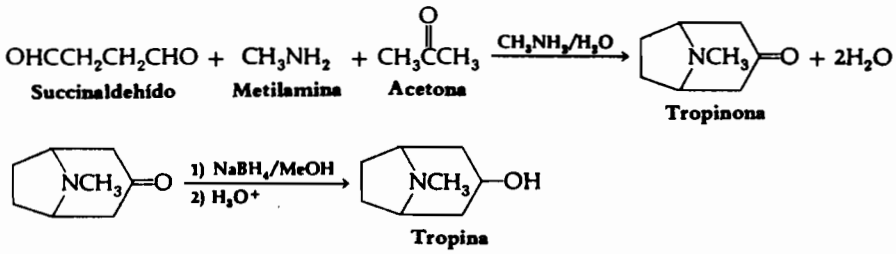
La etapa inicial de la reacción de Mannich se supone que es la formación de un catión iminio entre la amina y el formaldehído. Un catión iminio es parecido a una imina, pero posee una carga positiva.



El catión iminio es un electrófilo muy reactivo. La forma enólica de la cetona, si bien está presente en general a baja concentración (sec. 7-6*A*), es un potencial nucleófilo del carbono. La reacción entre ambos componentes conduce al producto observado.



El potencial sintético de la reacción de Mannich es muy amplio. Se han utilizado en ella numerosas aminas primarias o secundarias, aldehídos y nucleófilos. Una aplicación interesante es la síntesis del compuesto cíclico tropinona. La tropina, el alcohol derivado de la tropinona, se encuentra en la planta denominada Belladona (hierba mora).



PROBLEMA 7-59 **Proponga una estructura para el producto principal de cada una de las siguientes reacciones:**

a **Dimetilamina + formaldehído + ciclohexanona** $\xrightarrow{H_3O^+}$

b Benzonitrilo + H_2O $\xrightarrow{NaOH/H_2O_2}$

c Fenilacetonitrilo + cloruro de metilmagnesio $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

d Pirrolidina + formaldehído + acetona $\xrightarrow{MeOH/H_3O^+}$

e Propanonitrilo + hidruro de litio y aluminio $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ THF}$

f Ciclopentilamina + formaldehído (exceso) + ácido fórmico (exceso) $\xrightarrow{H_2O}$

PROBLEMA 7-60 **La síntesis de Strecker es un método de preparar aminoácidos a partir de aldehídos utilizando amoniaco y cianuro de hidrógeno.**

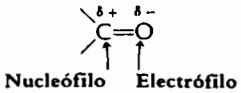
$$C_6H_5CHO + NH_3 + HCN \longrightarrow C_6H_5\underset{\displaystyle CN}{\underset{|}{C}}HNH_2 \xrightarrow{H_3O^+} C_6H_5\underset{\displaystyle CO_2H}{\underset{|}{C}}HNH_2$$

Proponga un mecanismo para la formación del primer producto, el α-aminonitrilo.

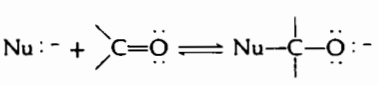
7-10 RESUMEN

A. Química de los compuestos carbonílicos

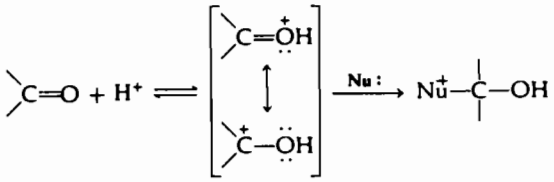
El carácter polar del grupo carbonilo proporciona la base interpretativa de la química de los compuestos carbonílicos. El átomo de carbono de un grupo carbonilo es el extremo positivo del dipolo, y el átomo de oxígeno el extremo negativo. Los nucleófilos se adicionan al carbono carbonílico, y los electrófilos al oxígeno.



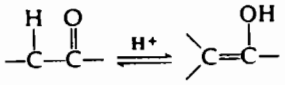
Las adiciones nucleófilas a los compuestos carbonílicos pueden tener lugar en medio ácido, básico y neutro. Los nucleófilos más reactivos tienden a reaccionar en medio neutro o básico de forma que la etapa inicial es la adición al carbono del carbonilo, y además, en general, es la etapa que controla la velocidad.



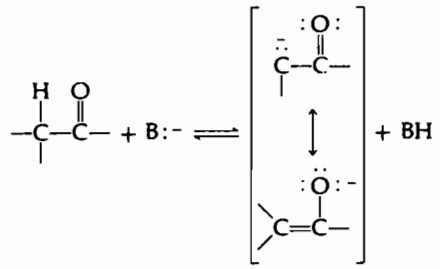
En medio ácido, la primera etapa, rápida, es la adición de un protón o la unión de otros catalizadores ácidos de Lewis al oxígeno carbonílico. La protonación del carbonilo incrementa la electrofilia del carbono carbonílico de tal manera que hasta los nucleófilos de baja reactividad pueden adicionarse.



El grupo carbonilo también provoca un aumento de la acidez de los átomos de hidrógeno unidos a los carbonos adyacentes. En presencia de ácido, esto lleva a un equilibrio tautómero entre la forma carbonílica y la forma enólica.

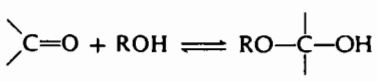


En medio básico se forma el anión enolato, de gran importancia en síntesis.



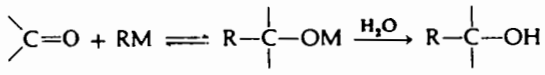
El curso de la adición nucleófila sobre un compuesto carbonílico depende de la naturaleza del nucleófilo y de la estabilidad del aducto inicial. En muchos casos, la adición es reversible. Se observan los siguientes comportamientos.

1 En la adición de HCN o de nucleófilos del oxígeno los valores de las constantes de equilibrio son suficientemente cercanos a uno como para que los cambios estructurales de los reactivos puedan llevar a diferencias de interés práctico en la extensión de su conversión a productos.

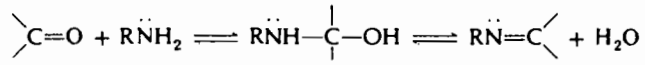


2 En algunos casos, como en la adición de agua, la velocidad a la que se restablece el equilibrio es tan rápida que puede no ser posible el aislamiento del producto, incluso a pesar de que la constante de equilibrio sea favorable.

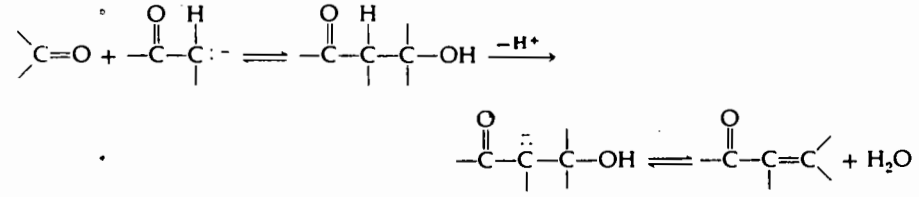
3 La adición de hidruro o de compuestos organometálicos es reversible, pero la constante de equilibrio suele ser grande. La forma típica de reacción conduce a productos estables que no pueden revertir a los productos de partida.



4 Cuando el átomo nucleófilo del aducto inicial contiene un par de electrones sin compartir, puede facilitarse la pérdida de agua o de otra molécula pequeña. Esto es característico de los nucleófilos del oxígeno y del nitrógeno. El producto resultante puede ser estable o seguir reaccionando.

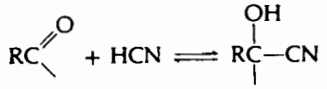


5 Cuando el átomo nucleófilo del aducto inicial puede generar un par electrónico no compartido, por pérdida de un protón, la pérdida de agua o de hidróxido (como en el apartado anterior) puede ser favorable, obteniéndose un producto estable nuevo. El grupo de reacciones aldólicas sigue este esquema.

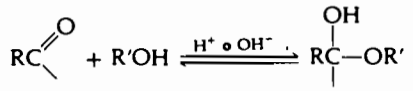


B. Reacciones de aldehídos y cetonas

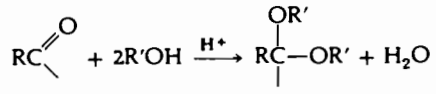
La reacción de la cianhidrina (sec. 7-2).



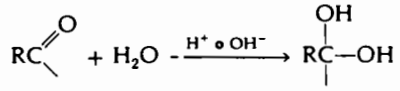
Formación de hemiacetales y hemicetales (sec. 7-3*A*).



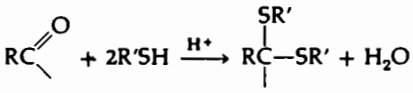
Formación de acetales y cetales (sec. 7-3*A*).



Formación de hidratos (sec. 7-3*B*).

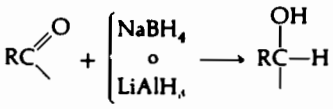


Formación de tioacetales y tiocetales (sec. 7-3*C*).

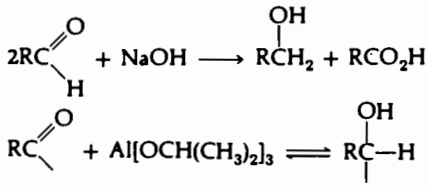


Formación de alcoholes (reducción).

a Por adición de hidruro a partir de hidruros metálicos complejos (sec. 7-4*A*).

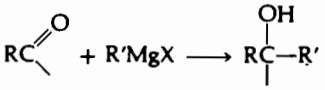


b Por transferencia de hidruro desde el carbono (sec. 7-4*C*).

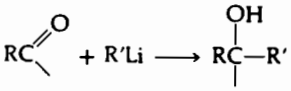


c Por adición de reactivos organometálicos:

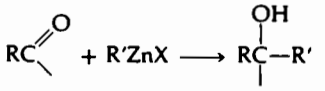
1 Reactivos de Grignard (sec. 7-5*C*).



2 Reactivos organolíticos (sec. 7-5*D*).

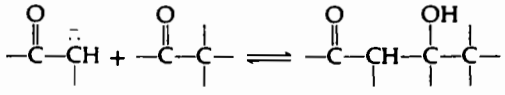


3 Reactivos organocíncicos (sec. 7-5*D*).

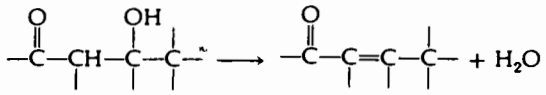


La reacción aldólica

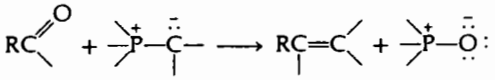
a Formación de compuestos β-hidroxicarbonílicos (sec. 7-7*A*).



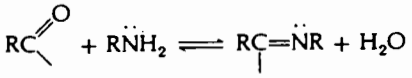
b Formación de compuestos carbonílicos α, β-insaturados (sec. 7-7*B*).



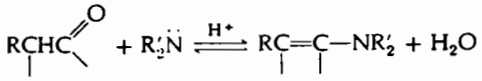
La reacción de Wittig (sec. 7-7*D*).



Formación de iminas (sec. 7-8*A*).



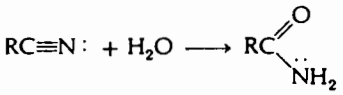
Formación de enaminas (sec. 7-8*A*).



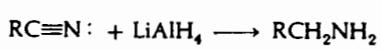
C. Reacciones de análogos carbonílicos

a Nitrilos (sec. 7-9*A*).

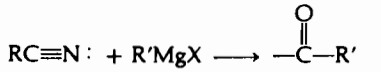
1 Hidratación



2 Reducción

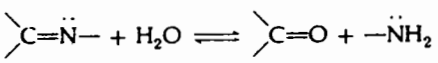


3 Adición de reactivos de Grignard

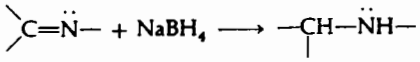


b Iminas (sec. 7-9*B*).

1 Hidrólisis



2 Reducción



7-11 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

7-61 Prediga el(los) principal(es) producto(s) de cada una de las siguientes reacciones:

a) $(CH_3)_2CHCH_2C{\equiv}N + C_6H_5MgBr \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

b) $p\text{-}CH_3C_6H_4CH_2NH_2 + 2HCO_2H + 2HCHO \longrightarrow$

c) $CH_3CH_2COCH_3 + CH_3CH_2MgBr \xrightarrow[2)\ NH_4Cl/H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

d) $(CH_3)_2NH + HCHO + C_6H_5COCH_3 \xrightarrow{EtOH/H_3O^+}$

e) $CH_3CH_2COCH_2CH_3 + NaBH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ THF}$

f) $C_6H_5CH_2COCH_2CH_2C_6H_5 + HOCH_2CH_2OH \xrightarrow{\text{Ácido } p\text{-toluenosulfónico}}$

g) $C_6H_5CHO + H_2NOH \xrightarrow{NaOAc/H_2O}$

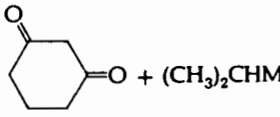
h) $CH_3CH_2CH_2CHO \xrightarrow{NaOH/H_2O}$

i) $C_6H_5CH_2OH + CH_3CH_2MgCl \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

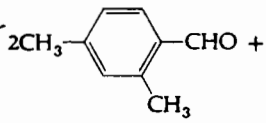
j) $C_6H_5CH_2COCH_3 + HSCH_2CH_2CH_2SH \xrightarrow{\text{Ácido } p\text{-toluenosulfónico}}$

k) $CH_3COCH_2CH_2CHO \xrightarrow{NaOH/H_2O}$

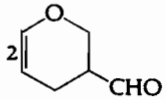
l) $C_6H_5COCOC_6H_5 + C_6H_5CH_2COCH_2C_6H_5 \xrightarrow{KOH/EtOH}$

m)  $\xrightarrow[2)\ NH_4Cl/H_2O]{1)\ Et_2O}$

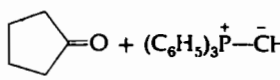
n) $CH_3CHO + Na^+HSO_3^- \longrightarrow$

o)  $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ \Delta}$

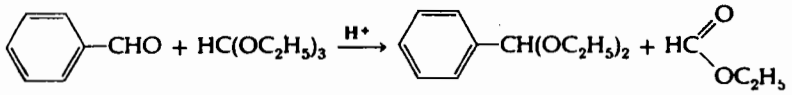
p) $C_6H_5COC_6H_5 + LiAlH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

q)  $\xrightarrow{NaOH/H_2O}$

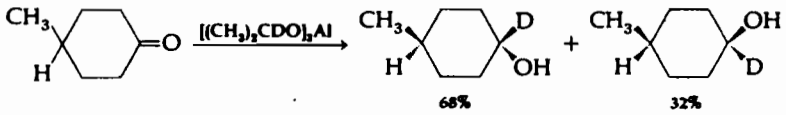
r) $C_6H_5CO_2H + CH_3MgI \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

s) 

7-62 Proponga un mecanismo para la reacción ácido-catalizada entre el ortoformiato de etilo y el benzaldehído



7-63 La reducción de la 4-metilciclohexanona con isopropóxido de aluminio y alcohol isopropílico, empleando un grupo isopropilo marcado con deuterio, conduce a la siguiente reacción estereoselectiva:



a ¿Es este resultado consistente con el mecanismo de reacción propuesto? (sec. 7-4*C*).

b Justifique el predominio del isómero trans.

7-64 Explique la observación experimental de que la reacción entre el acetaldehído y el 2-octanol ópticamente activo forme un acetal ópticamente activo, que por hidrólisis con ácido diluido regenera el 2-octanol, con la misma rotación inalterada del alcohol original.

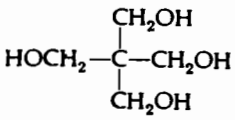
7-65 Indique el(los) principal(es) producto(s) orgánico(s) formado(s) cuando el α-metilcinamaldehído (2-metil-3-fenilpropenal) reacciona con cada uno de los siguientes reactivos:

a $NaBH_4$
b KOH/Δ
c C_2H_5OH/H^+
d $LiAlH_4$
e CH_3NO_2/OH^-
f Ciclohexanona/OH^-
g CH_3MgI
h $CH_3CH{=}P(C_6H_5)_3$
i $HSCH_2CH_2SH/BF_3$
j Fenilhidrazina
k Isopropóxido de aluminio/isopropanol
l Ortoformiato de etilo/H^+

7-66 ¿Por qué los iluros de fósforo son mucho más estables que los de nitrógeno?

7-67 El pentaeritritol (2,2-bis-hidroximetil-1,3-propanodiol) es el precursor sintético del importante explosivo tetranitrato de eritritol. El poliol se prepara por reacción del formaldehído con acetaldehído en presencia de hidróxido cálcico.

Justifique la formación de pentaeritritol.



Pentaeritritol

7-68 Coloque una o varias fórmulas estructurales en lugar de cada letra en cada una de las ecuaciones siguientes:

a $A \xrightarrow{NaOH}$ 1-fenil-2-metil-1-penten-3-Ona

b 2-Metilpropanal + ciclopentanona $\xrightarrow{OH^-}$ B

c $C \longrightarrow (C_2H_5)_2C{=}C(CN)CO_2C_2H_5$

d 1,4-Ciclohexanodiona + $2C_6H_5NHNH_2 \longrightarrow$ D

e 3-Metil-2-ciclopentenona $\xrightarrow{H_2NNHCONH_2}$ E

f Fenilnitrometano + acetona $\xrightarrow{NaOH}$ F

g Acetona (exceso) + $(C_6H_5)_3P{=}CHCH_2CH_2CH{=}P(C_6H_5)_3 \longrightarrow$ G

7-69 Proponga un mecanismo detallado, paso por paso, para la formación de tropinona por reacción ácido-catalizada entre succinaldehído, metilamina y acetona (sec. 7-9*B*).

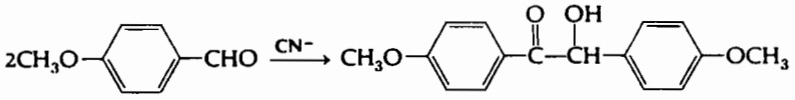
7-70 Para evitar el uso del HCN muy tóxico en la preparación de cianhidrinas, se puede formar el producto de combinación bisulfítica del compuesto carbonílico, y transformarlo a continuación en cianhidrina con cianuro sódico.

$$\text{C=O} + NaHSO_3 \rightleftharpoons \text{C(OH)}{-}SO_3^-Na^+ \xrightarrow{NaCN} \text{C(OH)}{-}CN + Na_2SO_3$$

a Proponga un mecanismo para esta reacción.

b ¿Qué nos dice este resultado sobre las estabilidades relativas de las cianhidrinas y los productos de combinación bisulfítica?

7-71 La reacción entre dos moléculas de aldehído (en general aromático) en presencia de ion cianuro produce una benzoína (una α-hidroxicetona), también llamada *aciloína*. El cianuro es necesario para que la reacción tenga lugar, pero es regenerado al final de la secuencia. Esta reacción se parece a las reacciones aldólica y de Cannizzaro. Proponga un mecanismo para la formación de 4,4-dimetoxibenzoína mediante esta reacción de *condensación benzoínica*.



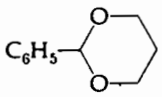
4,4-Dimetoxibenzoína

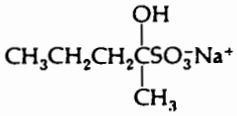
7-72 La reducción de la (*S*)-3-fenil-2-pentanona con hidruro de litio y aluminio produce 2(*R*), 3(*S*)-3-fenil-2-butanol como producto principal. Utilice fórmulas de proyección de Newman para justificar la formación mayoritaria de este estereoisómero.

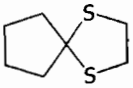
7-73 Explique la observación de que el 2,2-dimetoxipropano puede ser utilizado como un excelente agente deshidratante en reacciones químicas.

7-74 Proponga un mecanismo para la conversión de *N*-metilbencilamina en *N,N*-dimetilbencilamina utilizando ácido fórmico y formaldehído (método de Eschweiler-Clarke, sec. 7-9*B*).

7-75 Muestre cómo cada uno de los siguientes compuestos podría ser preparado a partir de un compuesto carbonílico:

a 

b 

c 

d 3-Pentanol

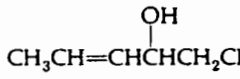
e 2-Metil-2-hidroxibutanonitrilo

f 2-(1-Hidroxiciclobutil)propanoato de metilo

7-76 Cuando la reacción aldólica cruzada promovida por base entre el 2-metilpropanal y el formaldehído (prob. 7-45) se lleva a cabo utilizando exceso de formaldehído, el producto final (que se obtiene con un rendimiento de alrededor del 90 por 100) es el 2,2-dimetil-1,3-propanodiol. Proponga un mecanismo que justifique la formación de dicho producto.

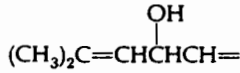
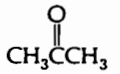
7-77 Proponga una secuencia sintética para preparar cada uno de los siguientes compuestos a partir de los reactivos indicados. Pueden utilizarse productos orgánicos con uno o dos átomos de carbono y cualquier disolvente o reactivo inorgánico.

a 1-Fenil-2-butanona a partir de cianuro de bencilo

b  a partir de acetaldehído

c 2-Feniletilamina a partir de cianuro de bencilo

d $CH_3CH{=}CHCH_2OH$ a partir de acetaldehído

e  a partir de 

f $C_6H_5CH{=}CHCH{=}CHCH_2OH$ a partir de C_6H_5CHO

g $CH_3CH(SC_2H_5)_2$ a partir de acetaldehído

* **7-78** El compuesto cuyos espectros de IR y RMN se encuentran reproducidos más abajo (figura 7-8) se preparó por una reacción con bromuro de fenilmagnesio. El análisis elemental mostró tan sólo la presencia de C, H y O, y el análisis por combustión dio la siguiente composición de C e H: C = 79,37 %; H = 8,88 %. Identifique el compuesto y escriba la ecuación química de su preparación.

* **7-79** La reacción entre el benzaldehído y la acetona en base acuosa conduce a un buen rendimiento de un sólido (p.f. 57°) amarillo pálido denominado calcona. Los espectros de IR y RMN del compuesto se reproducen en la figura 7-9. Proponga una estructura para la calcona y justifique su formación.

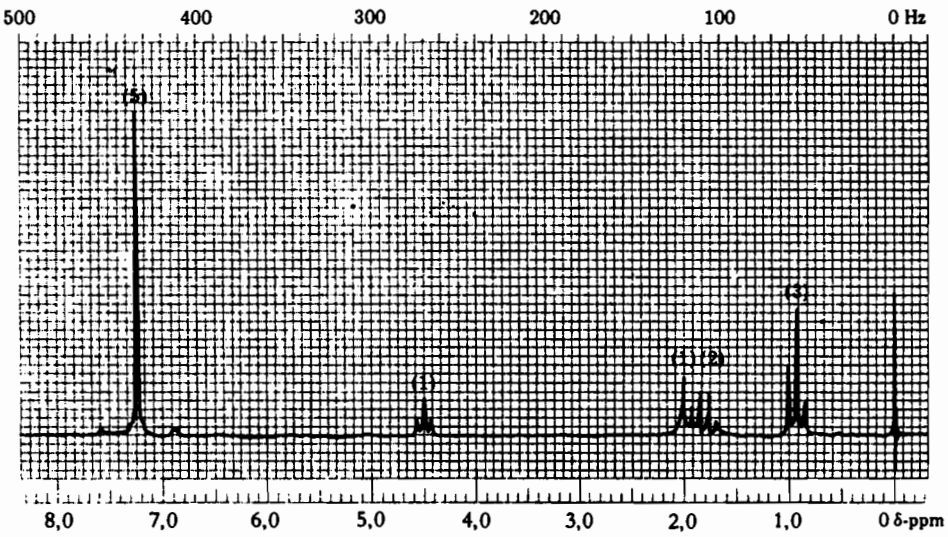
* **7-80** Aunque la reacción aldólica se cataliza en general con base, también ocurre bajo catálisis ácida. La reacción aldólica ácido-catalizada de la acetona conduce a óxido de mesitilo.

a Utilice los datos espectroscópicos reproducidos en la figura 7-10 para asignar una estructura para el óxido de mesitilo.

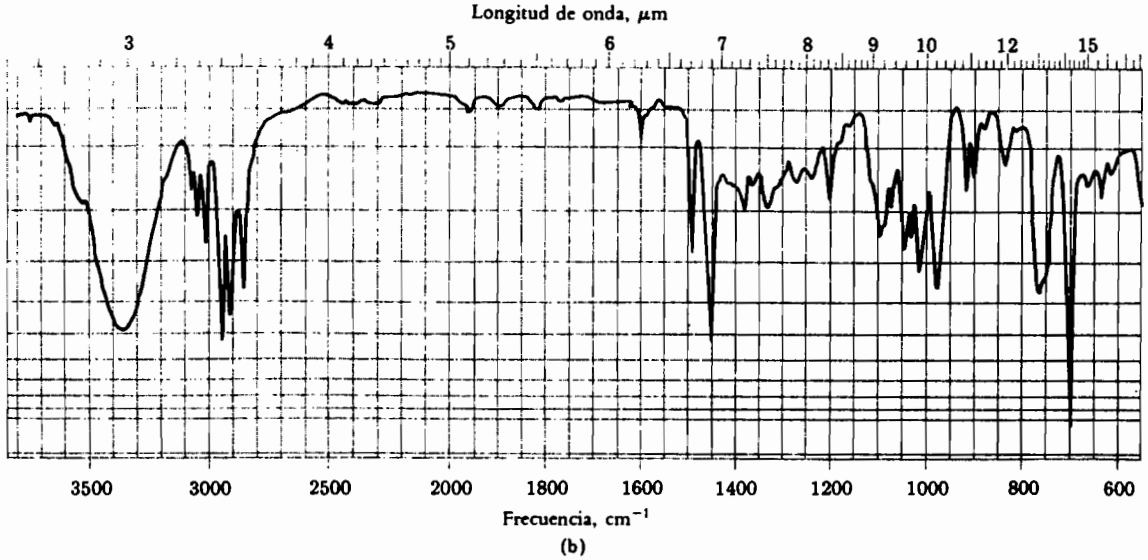
b Proponga un mecanismo para su formación.

FIGURA 7-8

Espectros del problema 7-78.



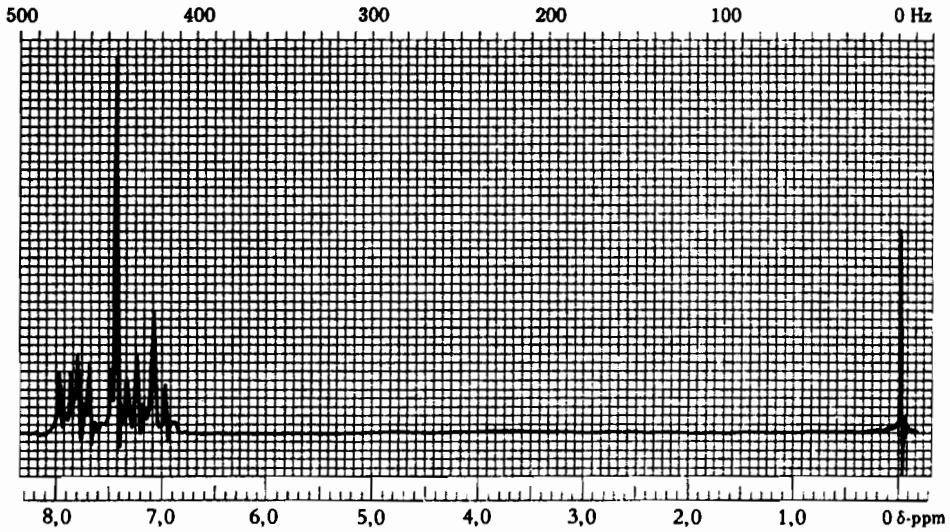
(a)



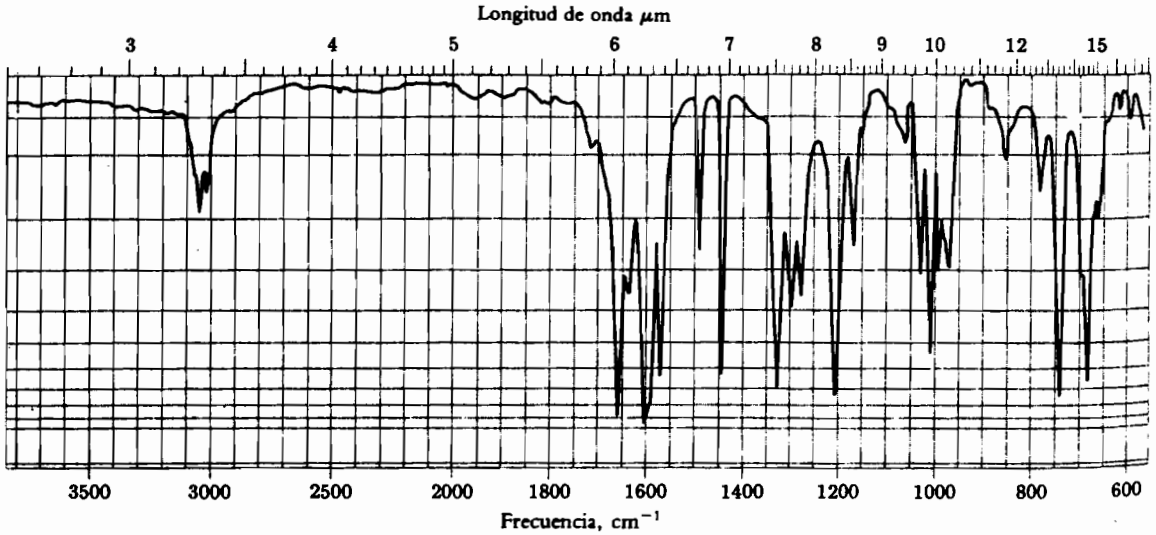
(b)

FIGURA 7-9

Espectros de RMN e IR de la calcona.



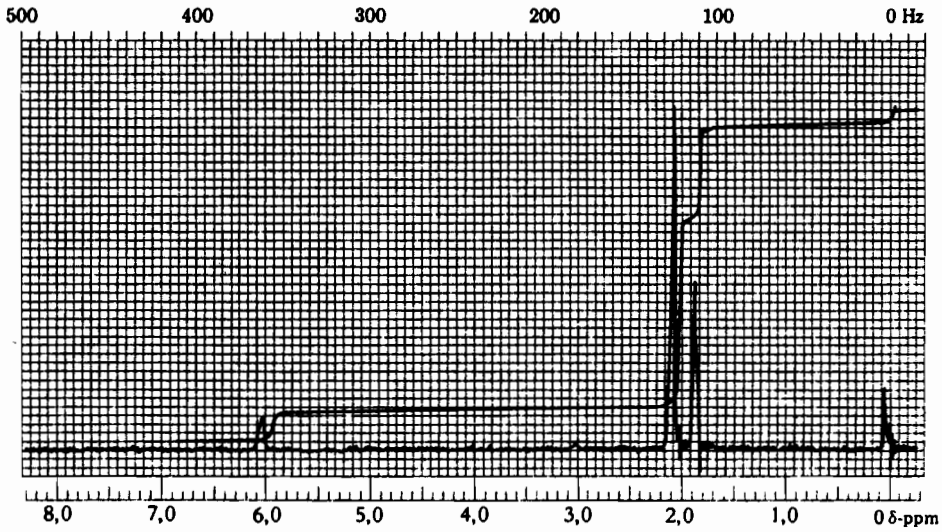
(a)



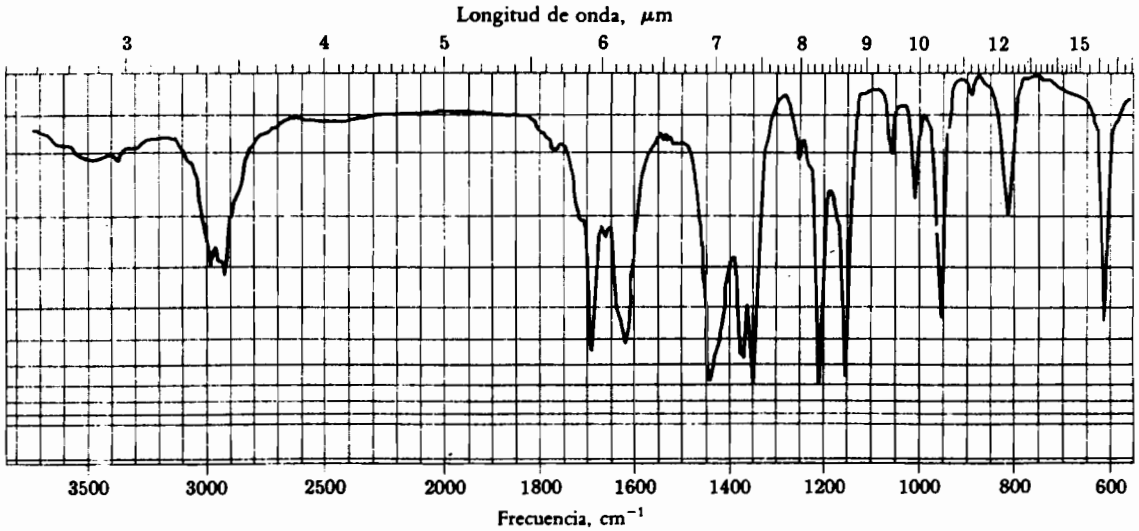
(b)

FIGURA 7-10

Espectros de RMN e IR del óxido del mesitilo.



(a)



(b)

8 SUSTITUCIONES NUCLEOFILAS SOBRE EL GRUPO CARBONILO. DERIVADOS DE LOS ACIDOS CARBOXILICOS

8-1 REACTIVIDAD DE LOS DERIVADOS DE LOS ACIDOS CARBOXILICOS

A. Sustitución frente a adición. B. La naturaleza del grupo saliente.

8-2 HALOGENUROS DE ACILO Y ANHIDRIDOS

A. Preparación de halogenuros de acilo. B. Preparación de anhídridos de ácido.

8-3 OXIGENO O AZUFRE COMO NUCLEOFILO. ESTERES Y ACIDOS CARBOXILICOS

A. Sustitución por alcoholes. B. Sustitución por agua. C. Jabones y detergentes. D. Sustitución por tioles.

8-4 NITROGENO COMO NUCLEOFILO. AMIDAS

8-5 HIDRURO COMO NUCLEOFILO. REDUCCION

A. Reacciones con halogenuros de acilo, anhídridos, ésteres y ácidos carboxílicos. B. Reacciones con amidas. C. Diborano como fuente de hidruro.

8-6 CARBONO COMO NUCLEOFILO. REACTIVOS ORGANOMETALICOS

A. Reacciones con ésteres. B. Reacciones con halogenuros de acilo. C. Reacciones con ácidos carboxílicos.

8-7 ACILACION DE ANIONES ENOLATO. REACCION DE CLAISEN

A. El átomo de hidrógeno en α. B. La reacción de condensación de Claisen. C. Ambito de aplicabilidad de la reacción de Claisen. D. Enoles de éster en procesos biológicos.

8-8 FRAGMENTACION DE COMPUESTOS β-DICARBONILICOS

A. Reacción de Claisen inversa. B. Descarboxilación.

8-9 SUSTITUCION NUCLEOFILA SOBRE DERIVADOS DE LOS ACIDOS SULFURICO Y FOSFORICO

A. Derivados del ácido sulfúrico. B. Derivados del ácido fosfórico.

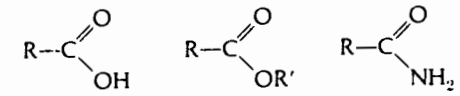
8-10 RESUMEN

A. Química de los derivados de los ácidos carboxílicos. B. Reacciones de derivados de los ácidos carboxílicos. C. Reacciones de los ácidos sulfónicos y fosfóricos.

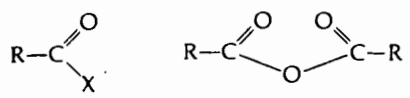
8-11 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Los compuestos carbonílicos, aldehídos y cetonas, fueron objeto de estudio en el capítulo precedente. Vimos que una gran parte de la química de estos compuestos puede relacionarse con el carácter electrófilo de los átomos de carbono carbonílicos.

Otra clase de compuestos, conocidos generalmente como derivados de los ácidos carboxílicos, contienen también grupos carbonilo. Difieren de los aldehídos y cetonas en que el grupo carbonilo está unido, como mínimo, a un heteroátomo: oxígeno, nitrógeno o halógeno. Estas importantes sustancias se encuentran muy repartidas en la naturaleza. Los *ácidos carboxílicos* son los productos de descomposición oxidativa de materiales orgánicos; algunos *ésteres* son componentes de aromas de frutas y las *amidas* constituyen el esqueleto de la estructura proteica. Otro dos importantes miembros de este grupo, los *halogenuros de acilo* y los *anhídridos*, no se encuentran en la naturaleza.



Acido carboxílico ***Ester*** ***Amida***

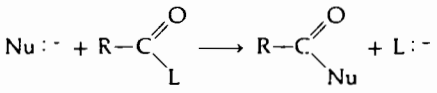


Halogenuro de acilo ***Anhídrido***

El grupo carbonilo es nuevamente la clave de la química de los derivados de los ácidos carboxílicos. Es susceptible de ataque por parte de nucleófilos y es responsable del aumento de acidez de los átomos de hidrógeno en α de muchas de estas sustancias.

Existe, no obstante, una importante diferencia entre la química de los compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) y la de los derivados de los ácidos carboxílicos. Los aldehídos y cetonas experimentan adiciones nucleófilas al grupo carbonilo, insaturado, conduciendo a aductos saturados, relativamente estables.

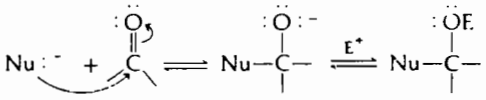
Las adiciones nucleófilas sobre los grupos carbonilo de los ácidos carboxílicos y sus derivados conducen a intermedios inestables que continúan reaccionando para generar el doble enlace carbono-oxígeno. Veremos que una gran parte de la química de la familia de derivados de los ácidos carboxílicos es la conversión de uno de sus miembros en otro. El proceso constituye una *sustitución nucleófila sobre el grupo carbonilo:*



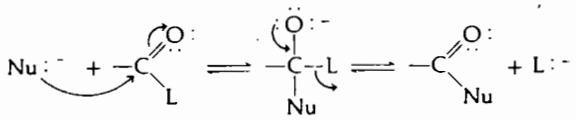
8-1 REACTIVIDAD DE LOS DERIVADOS DE LOS ACIDOS CARBOXILICOS

A. Sustitución frente a adición

Vimos en el capítulo 7 que la adición nucleófila sobre el átomo de carbono del grupo carbonilo de un aldehído o cetona es un proceso reversible. La terminación de la reacción depende de la formación de un aducto estable o de la posterior conversión del aducto inicial en un compuesto estable.



También podemos imaginar un proceso parecido a la reacción inversa en el que un grupo diferente al nucleófilo atacante sale del átomo de carbono carbonílico original. *La consecuencia de una secuencia semejante es la formación de un nuevo compuesto mediante un proceso que ha conservado el grupo carbonilo.*

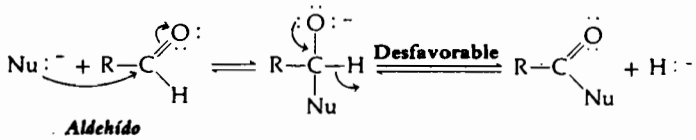


El producto es el resultado de una *sustitución nucleófila sobre el grupo carbonilo.* Dicho de otra manera, el nucleófilo se ha acilado. La *acilación* es el proceso mediante el cual se transfiere un grupo acilo $\left(R-C\overset{O}{\diagup}\right)$ desde un átomo (o grupo) a otro. Se trata de una de las reacciones importantes de los derivados de los ácidos carboxílicos.

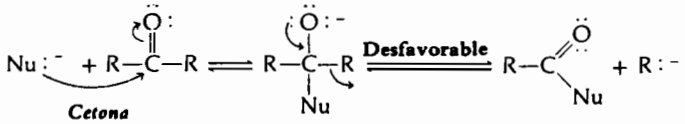
B. La naturaleza del grupo saliente

La sustitución nucleófila sobre un grupo carbonilo requiere la pérdida de un grupo diferente al nucleófilo que entra. *El grupo saliente (L) parte con el par electrónico mediante el cual se encontraba unido originalmente al grupo carbonilo.* La estabilidad de un grupo saliente podrá relacionarse, por consiguiente, con la basicidad del grupo (sec. 6-1). Las bases débiles (las bases conjugadas de ácidos fuertes) son buenos grupos salientes, dado que pueden acomodar eficazmente el par electrónico.

Si tuviera que producirse una sustitución nucleófila con los aldehídos o las cetonas, el grupo saliente debería ser un hidruro o un carbanión. Estos aniones son muy inestables, dado que son las bases conjugadas de ácidos muy débiles (tabla 6-1).

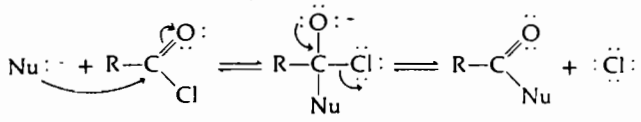


Aldehído

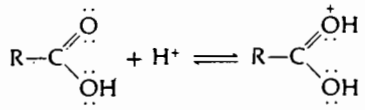


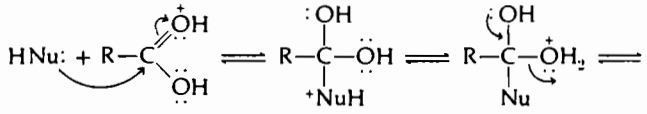
Cetona

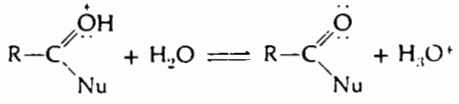
En cambio, los derivados de los ácidos carboxílicos poseen mejores grupos salientes. En algunos casos, el grupo saliente es un anión relativamente estable. Un ejemplo es el cloruro, la base conjugada del HCl, un ácido fuerte.



En otros ejemplos, la protonación aumenta la aptitud de un grupo para salir.

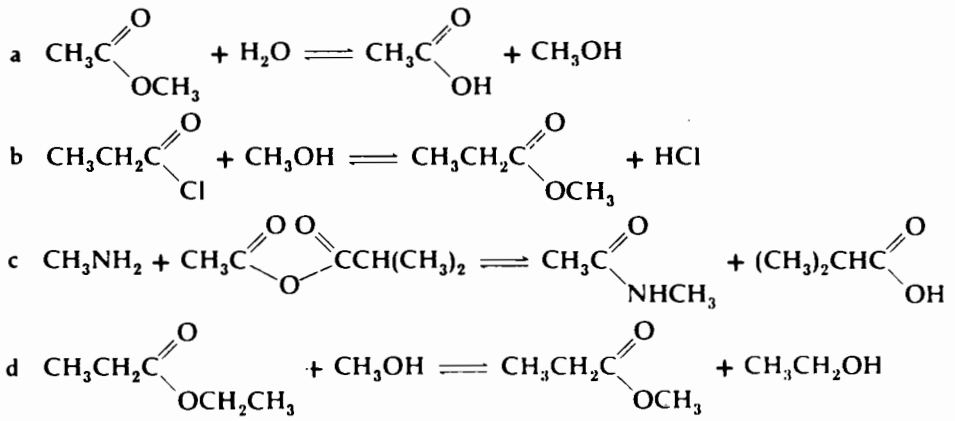






PROBLEMA 8-1 | **En cada una de las siguientes reacciones de compuestos de la familia de los ácidos carboxílicos: (i) señale el grupo acilo del reactivo y del producto,**

(ii) subraye el átomo o grupo que se convertirá en el grupo saliente y (iii) marque el nucleófilo.



Veremos en nuestro estudio de la química orgánica que los grupos salientes desempeñan un importante papel de cara a dirigir el curso de muchas reacciones. La sustitución de un átomo o grupo por otro es la característica de un gran número de reacciones que se considerarán en éste y en sucesivos capítulos. La tabla 8-1 resume las características de algunos de los grupos salientes encontrados en las sustituciones nucleófilas sobre grupos carbonilo.

La reactividad de los derivados de los ácidos carboxílicos frente a nucleófilos puede producirse, en parte, mediante la tendencia a partir de los grupos salientes. Encontramos, por ejemplo, que los halogenuros de acilo y los anhídridos son los derivados de ácidos carboxílicos más reactivos. Las amidas son los menos reactivos, y los ésteres y ácidos carboxílicos poseen una reactividad intermedia. *Cuanto más estable es el grupo saliente, mayor es la reactividad del derivado carboxílico.*

PROBLEMA 8-2 **Relacione los grupos salientes de la tabla 8-1 con la acidez de sus ácidos conjugados.**

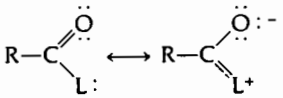
TABLA 8-1

Grupos salientes potenciales que pueden hallarse en sustituciones nucleófilas sobre el grupo carbonilo.

Grupos salientes	Grupos que se han transformado en buenos grupos salientes por protonación	Grupos normalmente poco reactivos como grupos salientes
$:\ddot{Cl}:^-$	H_2O (a partir de $H\ddot{O}-$)	$H:^-$
$H\ddot{S}:$	ROH (a partir de $R\ddot{O}-$)	$-\dot{\underset{\diagup}{\diagdown}}C:^-$
$RC(=O)\ddot{O}:$	NH_3 o R_2NH ($H_2\ddot{N}-$ o bien $R_2\ddot{N}-$)	

Otro factor que posee una cierta influencia sobre la reactividad de estos compuestos es la fuerza del enlace entre el grupo saliente y el átomo de carbono carbonílico. Para que ocurra la sustitución, este enlace debe romperse. Sin embargo, las energías de enlace (sec. 3-5) indican que un enlace sencillo carbono-cloro es más fuerte que un enlace sencillo carbono-nitrógeno. Estos datos sugerirían una reactividad opuesta a la predicha a partir de sus aptitudes como grupos salientes (tabla 8-1).

Un examen más detallado de los grupos funcionales revela que las energías de enlace pueden ser en realidad consistentes con la reactividad observada. La interacción de resonancia entre el grupo saliente y el grupo carbonilo puede justificar el reforzamiento del enlace C–L mediante un significativo carácter de doble enlace.

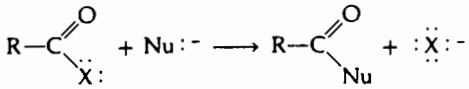


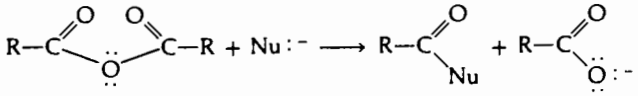
Tal interacción es más importante para el átomo de nitrógeno de una amida que para un átomo de halógeno de un halogenuro de acilo. El enlace carbono-nitrógeno de una amida es en realidad más fuerte que lo que se hubiera predicho a partir de las energías de los enlaces C–N de moléculas saturadas.

En posteriores secciones de este capítulo se explorará la preparación y las reacciones características de los compuestos derivados de los ácidos carboxílicos. Veremos que existe una considerable similitud con la química de los aldehídos y cetonas. Las diferencias pueden atribuirse a la presencia de grupos salientes potenciales que conducen a sustitución en vez de a adición.

8-2 HALOGENUROS DE ACILO Y ANHIDRIDOS

Los halogenuros de acilo (denominados a menudo halogenuros de ácido) y los anhídridos son los más reactivos de los derivados de los ácidos carboxílicos. Esto no es sorprendente, dado que los halogenuros y los carboxilatos son buenos grupos salientes. Ambos son aniones relativamente estables, de manera que normalmente no hace falta catalizador para que tenga lugar la reacción.





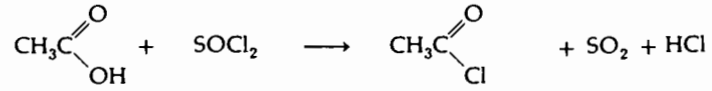
Los halogenuros de acilo son normalmente más reactivos que los anhídridos. Podemos atribuir en parte este hecho al grupo saliente. La salida de un ion halogenuro, la base conjugada de un ácido muy fuerte ($pK_a < 1$), es de esperar que sea más favorable que la pérdida de un anión carboxilato (pK_a de un ácido carboxílico ≈ 5).

Los halogenuros de acilo y los anhídridos son raramente productos finales de una síntesis. Su utilidad es como productos intermedios de gran reactividad a lo largo de una secuencia sintética.

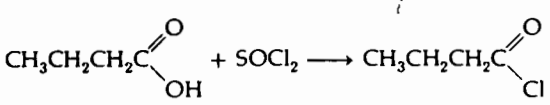
A. Preparación de halogenuros de acilo

Los cloruros de acilo son los únicos halogenuros de acilo utilizados de manera general. Los bromuros y yoduros son más difíciles de manejar y más caros de preparar, ofreciendo pocas ventajas sintéticas sobre los cloruros.

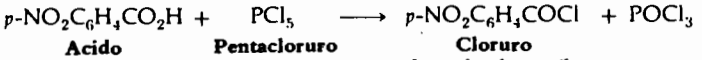
Los cloruros de acilo se preparan normalmente a partir de ácidos carboxílicos, mediante la sustitución del grupo hidroxilo por cloruro. El hidróxido, un mal grupo saliente, debe convertirse en un buen grupo saliente para preparar el cloruro de acilo, más reactivo. Los reactivos normalmente utilizados para la reacción son el cloruro de tionilo o los halogenuros de fósforo, PCl_3 o PCl_5.



Acido acético (Acido etanoico) — **Cloruro de tionilo** — **Cloruro de acetilo** (Cloruro de etanoílo) ≈ 100 %

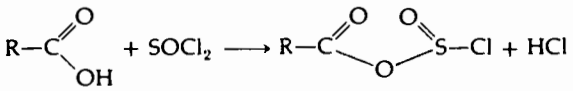


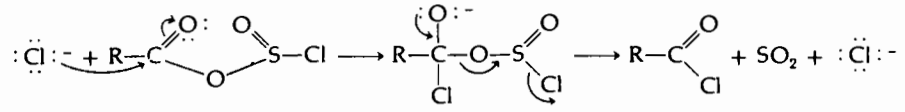
Acido butanoico (Acido butírico) — **Cloruro de butanoílo** (Cloruro de butirilo) 85 %



Acido *p*-nitrobenzoico — **Pentacloruro de fósforo** — **Cloruro de *p*-nitrobenzoílo** 96 %

Cualquiera de estos reactivos convierte en primer lugar el grupo hidroxilo del ácido carboxílico en un derivado que puede considerarse como un anhídrido mixto orgánico-inorgánico (sec. 8-2*B*). *El átomo de oxígeno del grupo hidroxilo original se incorpora a un buen grupo saliente.* La adición nucleófila de cloruro y la marcha del grupo saliente siguen una secuencia de *adición-eliminación*, típica de los derivados de los ácidos carboxílicos.

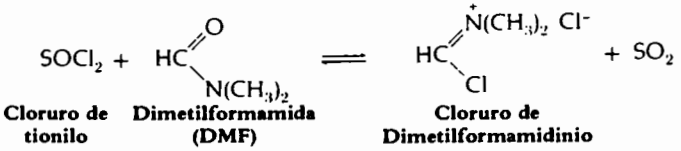


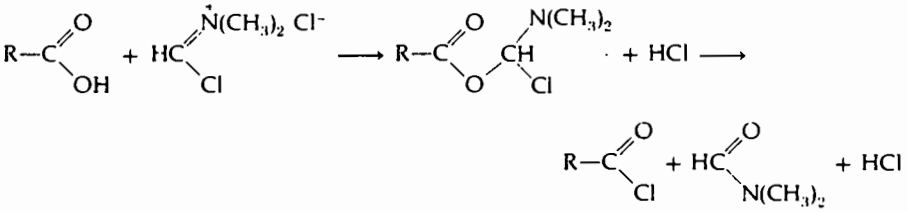


El cloruro de tionilo, si bien es menos reactivo que los halogenuros de fósforo, es el reactivo de utilización más simple. Es un líquido (p.eb. 75°), por lo que puede actuar en la preparación de cloruros de acilo como disolvente y como reactivo. Normalmente se adiciona el ácido carboxílico sobre un exceso de cloruro de tionilo, se aguarda hasta el fin de la evolución de los productos gaseosos (SO_2 y HCl) y se elimina entonces por destilación el exceso de reactivo.

PROBLEMA 8-3 **El bromuro de butanoílo puede prepararse a partir de ácido butanoico y tribromuro de fósforo. Proponga un mecanismo para esta reacción.**

La utilización de cloruro de tionilo en presencia de dimetilformamida (DMF) es un método preparativo más reciente para la formación de cloruros de acilo. Sus resultados parecen ser mejores que los de los procedimientos más antiguos. El reactivo real es el cloruro de dimetilformamidinio. El ácido carboxílico reacciona con este reactivo; a continuación se adiciona cloruro al grupo carbonilo, siendo desplazada la dimetilformamida.





PROBLEMA 8-4

a ¿Por qué es de esperar que el cloruro de dimetilformamidinio sea un buen reactivo para la preparación de cloruros de ácido?

b La reacción se lleva a cabo a menudo utilizando sólo un 10 por 100 de la cantidad estequiométrica de DMF en $SOCl_2$. ¿Cómo es esto posible?

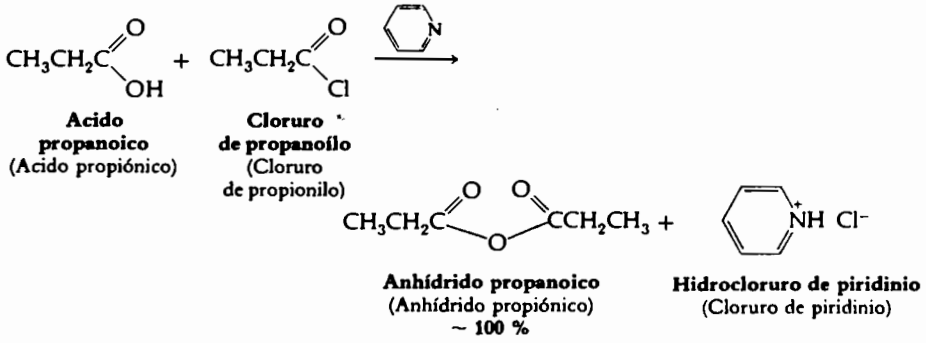
c Proponga, paso a paso, un mecanismo para la preparación del cloruro de trifluoroacetilo a partir de cloruro de dimetilformamidinio y ácido trifluoroacético.

PROBLEMA 8-5 **Un método de utilidad sintética para la preparación de algunos cloruros de ácido es una reacción de intercambio. Así, el cloruro de acetilo (p.eb. 51°) puede prepararse mezclando ácido acético (p.eb. 118°) y cloruro de benzoílo (p.eb. 198°). En el proceso, el cloruro de benzoílo se convierte en ácido benzoico (p.eb. 250°) ¿Qué técnica experimental puede utilizarse para favorecer la recuperación del producto deseado?**

$$\underset{\text{(p.eb. 118°)}}{CH_3CO_2H} + \underset{\text{(p.eb. 198°)}}{C_6H_5COCl} \rightleftharpoons \underset{\text{(p.eb. 51°)}}{CH_3COCl} + \underset{\text{(p.eb. 250°)}}{C_6H_5CO_2H}$$

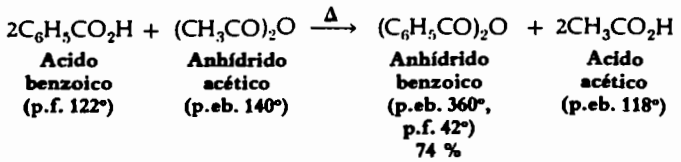
B. Preparación de anhídridos de ácido

Los anhídridos de los ácidos carboxílicos se preparan normalmente mediante la reacción de un cloruro de acilo con el ácido carboxílico correspondiente. A menudo se utiliza piridina como base para aumentar la nucleofilia del ácido carboxílico y para reaccionar con el HCl que se forma.

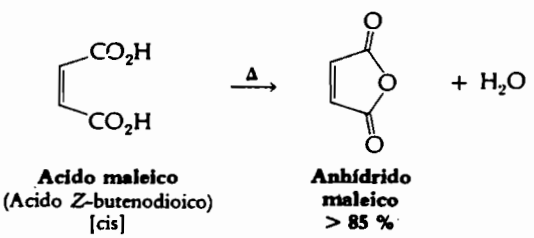


PROBLEMA 8-6 | **Sugiera un mecanismo para la preparación del anhídrido propanoico a partir de ácido propanoico y cloruro de propanoílo en presencia de piridina.**

La deshidratación es otro método general para la preparación de anhídridos, dado que estos compuestos constan formalmente de dos moléculas de ácido carboxílico entre las que se ha eliminado una molécula de agua. A menudo se utiliza como agente deshidratante un halogenuro de acilo o un anhídrido, ya que estos compuestos reaccionan fácilmente con el agua (sec. 8-3*B*). Normalmente se utiliza anhídrido acético en la preparación de anhídridos de mayor peso molecular, mediante un proceso conocido como *intercambio de anhídrido*. El anhídrido acético es relativamente barato y su producto de hidrólisis, el ácido acético, posee un punto de ebullición inferior al de la mayoría de los ácidos carboxílicos. El equilibrio de la reacción puede desplazarse hacia la formación del producto destilando el ácido acético de la mezcla de reacción.



La deshidratación directa por calefacción de dos moléculas de ácido carboxílico no es un método útil para la preparación de anhídridos acíclicos. Sin embargo, los anhídridos cíclicos de cinco y seis miembros se preparan a menudo por este procedimiento de deshidratación directa.

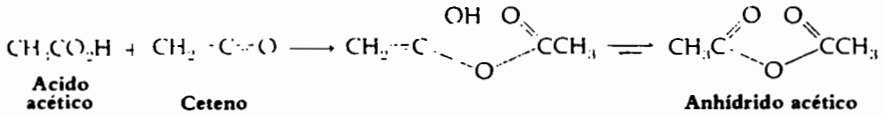


PROBLEMA 8-7

a Explique por qué es de esperar que los anhídridos cíclicos de cinco y seis miembros se formen más fácilmente que los anhídridos acíclicos.

b Proponga un mecanismo para la deshidratación térmica del ácido ftálico (ácido benceno-1,2-dicarboxílico) a anhídrido ftálico.

El anhídrido acético es un producto químico industrial de importancia económica. Un método comercial para su preparación implica la adición de ácido acético al grupo carbonilo, muy reactivo, de un compuesto denominado ceteno.



La mayoría de anhídridos en química sintética son simétricos, es decir, están compuestos por los fragmentos de dos moléculas de ácido carboxílico idénticas. Ciertos anhídridos no simétricos (mixtos), que normalmente contienen un fragmento de ácido orgánico y otro de ácido inorgánico, son a menudo intermedios en reacciones preparativas (sec. 8-2*A*). Los anhídridos mixtos del ácido fosfórico desempeñan un importante papel en muchos procesos biológicos (sec. 8-9*B*).

PROBLEMA 8-8

Dibuje las fórmulas estructurales de los productos orgánicos de cada una de las siguientes reacciones:

a $C_6H_5CH_2COCl + C_6H_5CH_2CO_2^-Na^+ \longrightarrow$

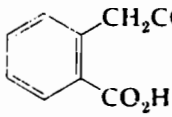
b Acido fenilacético + cloruro de tionilo $\longrightarrow$

c Acido 3-metil-1,5-pentanodioico (acido β-metilglutárico) + anhídrido acético $\xrightarrow{\Delta}$

d $CH_3COCl + HCO_2^-Na^+ \xrightarrow{THF}$

e $(CH_3)_2CHCH_2CO_2H + PCl_3 \longrightarrow$

f Acido tricloroacético + $SOCl_2 \xrightarrow{DMF}$

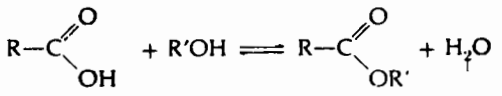
g  $+ (CH_3CO)_2O \xrightarrow{\Delta}$

8-3 OXIGENO O AZUFRE COMO NUCLEOFILO. ESTERES Y ACIDOS CARBOXILICOS

Algunas de las investigaciones más tempranas sobre la naturaleza del equilibrio químico se basaron en experimentos sobre las interconversiones de los ésteres y los ácidos carboxílicos. Estas reacciones, que transcurren en direcciones opuestas,

son sustituciones nucleófilas por parte de nucleófilos oxigenados sobre grupos carbonilo.

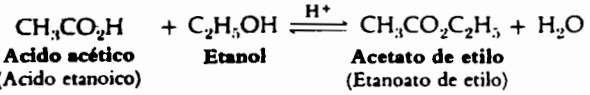
La *esterificación* de un ácido carboxílico implica la sustitución del hidroxilo por un grupo alcoxilo. El éster se convierte de nuevo en el ácido carboxílico mediante la sustitución del grupo alcoxilo por un hidroxilo.



Acido carboxílico *Ester*

A. Sustitución por alcoholes

La reacción de un ácido carboxílico con un alcohol en presencia de un catalizador ácido es uno de los métodos habituales de preparación de ésteres. La reacción, conocida como *esterificación de Fischer*, es una ruta simple hacia los ésteres si los productos de partida son fácilmente asequibles.



Acido acético (Acido etanoico) **Etanol** **Acetato de etilo** (Etanoato de etilo)

$$K = \frac{[CH_3CO_2C_2H_5][H_2O]}{[CH_3CO_2H][C_2H_5OH]} \approx 4$$

Las constantes de equilibrio para la esterificación son en general de magnitud relativamente pequeña. La reacción entre el ácido acético y el etanol, por ejemplo, posee una constante de equilibrio cercana a 4. Para que la reacción resulte de utilidad sintética, debe utilizarse alguna técnica para incrementar la cantidad de éster formado. Se utilizan dos métodos. En uno de ellos, se separa el agua a medida que transcurre la reacción. En el otro, se utiliza un exceso de uno de los reactivos.

PROBLEMA 8-9

a Si se lleva a cabo la esterificación de Fischer utilizando cantidades equimolares de ácido acético y etanol, ¿cuál será la concentración de acetato de etilo en el equilibrio?

b ¿Cuál será la concentración de acetato de etilo en el equilibrio si se utilizan 10 moles de etanol con 1 mol de ácido acético?

En la preparación comercial del acetato de etilo a partir del ácido acético y el etanol se destila el éster, de bajo punto de ebullición (p.eb. 77°), a medida que va formándose en la reacción. El destilado es en realidad un *azeótropo* (una mezcla de punto de ebullición constante) ternario que hierve a 70° y que consta de un 83 por 100 de acetato de etilo, un 8 por 100 de etanol y un 9 por 100 de agua. Los dos últimos componentes se separan fácilmente mediante un proceso de esterificación.

Por el método de Fischer pueden prepararse una gran variedad de ésteres. Los catalizadores habituales son los ácidos sulfúrico, clorhídrico y *p*-toluenosulfónico.

$BrCH_2CO_2H$ + C_2H_5OH $\xrightarrow{H_2SO_4}$ $BrCH_2CO_2C_2H_5$ + H_2O

Acido bromoacético (Acido bromoetanoico) — **Etanol (10 moles en exceso)** — **Bromoacetato de etilo** (Bromoetanoato de etilo) **70 %** — **(Se elimina a medida que se forma)**

$K^-O_2CC{\equiv}CCO_2^-K$ + $2CH_3OH$ $\xrightarrow{H_2SO_4}$ $H_3CO_2CC{\equiv}CCO_2CH_3$

Acetilendicarboxilato de potasio (Butinodioato de potasio) — **Metanol (20 moles en exceso)** — **Acetilendicarboxilato de dimetilo** (Butinodioato de dimetilo) **88 %**

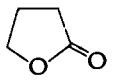
HO_2CCO_2H + $2CH_3OH$ $\xrightarrow{H_2SO_4}$ $H_3CO_2CCO_2CH_3$ + H_2O

Acido oxálico (Acido etanodioico) — **Metanol (20 moles en exceso)** — **Oxalato de dimetilo** (Etanodioato de dimetilo) **76 %**

CH_3CCO_2H + CH_3OH $\xrightarrow{p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H}$ $CH_3CCO_2CH_3$ + H_2O

Acido pirúvico (Acido 2-oxopropanoico) — **Metanol (4 moles en exceso)** — **Piruvato de metilo** (2-Oxopropanoato de metilo) **71 %** — **(Se elimina a medida que se forma)**

Cuando los grupos carboxilo e hidroxilo están presentes en la misma molécula, puede formarse una *lactona* (éster cíclico). La *lactonización* ocurre con facilidad con los γ- y δ-hidroxiácidos, que forman anillos de cinco y seis miembros, no tensionados (sec. 4–3).

$HOCH_2CH_2CH_2CO_2H$ $\xrightarrow{H^+}$ 

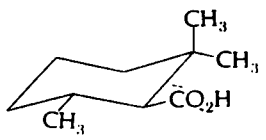
Acido γ-hidroxibutírico (Acido 4-hidroxibutanoico) — **γ-Butirolactona** (2-Oxaciclopentanona)

Tanto la esterificación como la reacción inversa, la hidrólisis de ésteres (sección 8-3*B*), han sido muy estudiadas con el fin de elucidar el mecanismo de este proceso reversible. En un experimento que resultó importante en el desarrollo de una descripción mecanística para la reacción se utilizó alcohol marcado isotópicamente para demostrar que el átomo de oxígeno de alcohol pasa realmente a estar unido al átomo de carbono del grupo carbóxilo. Se trató ácido benzoico con metanol marcado con ^{18}O en presencia de un catalizador ácido. El benzoato de metilo formado contuvo la marca de ^{18}O, mientras que el agua liberada contenía sólo átomos de oxígeno no marcados.

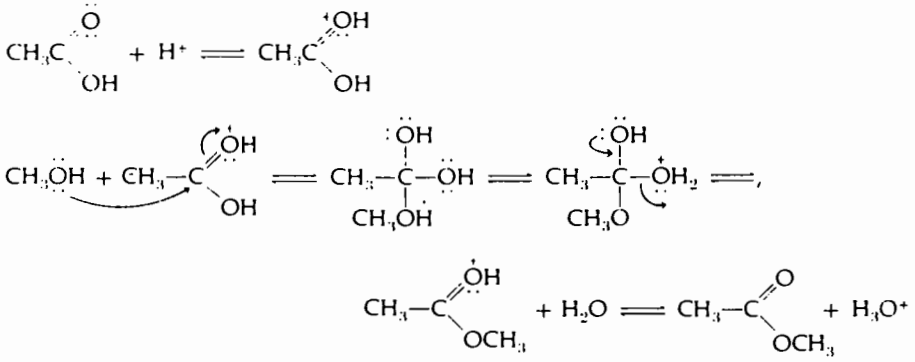
$C_6H_5C(=O)OH$ + $CH_3{}^{18}OH$ $\xrightarrow{H^+}$ $C_6H_5C(=O){}^{18}OCH_3$ + H_2O

Acido benzoico — **^{18}O-Metanol** — **^{18}O-Benzoato de metilo**

Otra serie de experimentos estableció que la velocidad de esterificación decrece al aumentar la congestión estérica cerca del grupo carboxilo.

$CH_3CO_2H > (CH_3CH_2)_2CHCO_2H >$ 

Estos datos, junto con la observación experimental de que el ácido cataliza la reacción de formación de éster, son consistentes con la adición nucleófila del alcohol al grupo carboxilo protonado. *Se forma un aducto tetraédrico.* Ya se desarrolló un mecanismo similar para la adición de nucleófilos oxigenados a los aldehídos y cetonas (sec. 7-3*A*). En el caso de la esterificación, no puede aislarse el aducto tetraédrico, que conduce, por pérdida de agua, al producto.

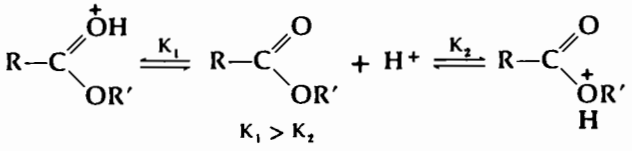


PROBLEMA 8-10 **Compare los aductos tetraédricos en la formación de un éster y de un hemiacetal. ¿Por qué en un caso la reacción procede con adición y en el otro con sustitución?**

PROBLEMA 8-11

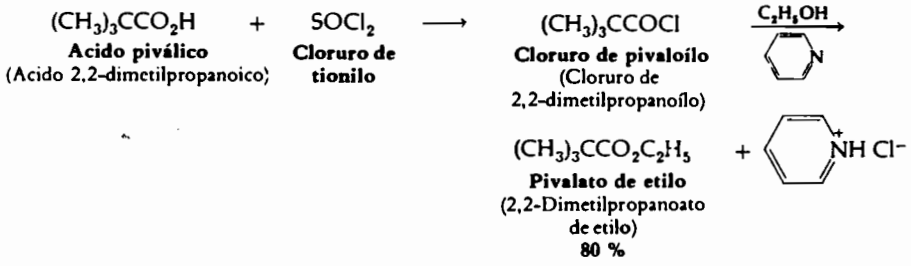
a Utilice argumentos basados en orbitales híbridos para explicar la observación de que el átomo de oxígeno de un alcohol es más básico que el oxígeno carbonílico de un aldehído o cetona.

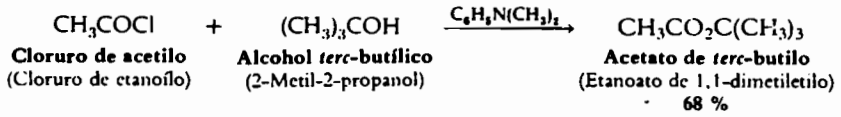
b Explique el hecho de que el átomo de oxígeno carbonílico de un éster sea más básico que el oxígeno del grupo alcoxilo del mismo éster.

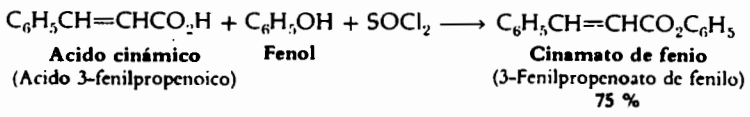


La formación de un éster a partir de un ácido carboxílico y un alcohol puede resultar inconveniente desde un punto de vista experimental, dado que el aislamiento del producto deseado a partir de la mezcla de reacción en equilibrio puede requerir procedimientos complicados de purificación. A menudo resulta deseable convertir el ácido carboxílico en un halogenuro de acilo o anhídrido, más reactivos, de manera que la reacción con un alcohol sea un proceso esencialmente irreversible.

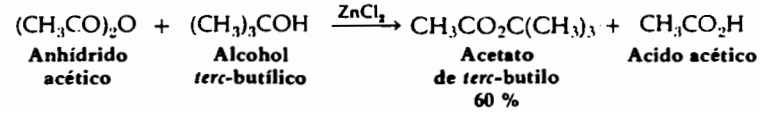
El cloruro de acilo requerido puede prepararse previamente (sec. 8-2*A*), utilizándose para la preparación del éster a medida que se necesita. Otro método común consiste en tratar el ácido carboxílico con cloruro de tionilo, adicionando luego el alcohol sin aislamiento del cloruro de acilo. Generalmente se utiliza una base, una amina terciaria en la mayoría de los casos, para captar el HCl que se genera.

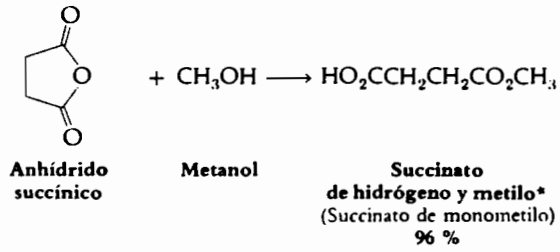




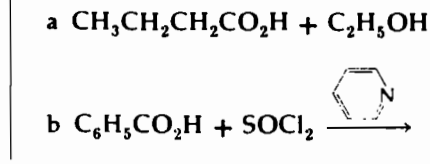


Los anhídridos, si bien son menos reactivos que los cloruros de acilo, resultan a menudo adecuados para la preparación de ésteres. Una porción de la molécula acila al alcohol, mientras que la otra mitad del anhídrido se recupera en forma de ácido carboxílico. Cuando el anhídrido posee una estructura cíclica, la reacción con 1 mol de alcohol abre el anillo con formación de un *semiácido-semiéster*.

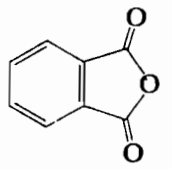




PROBLEMA 8-12 **Dé una fórmula estructural y un nombre para los principales productos orgánicos de cada una de las siguientes reacciones.**



* La existencia de la palabra «hidrógeno» en el nombre indica que uno de los grupos carboxilo permanece en el producto.

c  + C_2H_5OH ⟶

d $CH_3COCl + (CH_3)_2CHOH \longrightarrow$

e $C_6H_5CO_2^-Na^+ + C_6H_5COCl \longrightarrow$

f $C_6H_5COCl + C_6H_5OH \xrightarrow{\text{N}}$

PROBLEMA 8-13 **Proponga un mecanismo para cada uno de los siguientes métodos de preparación del acetato de propilo.**

$CH_3CH_2CH_2OH + CH_3CO_2H \xrightarrow{H^+}$

$CH_3CH_2CH_2OH + CH_3COCl \xrightarrow{\text{N}}$

$CH_3CH_2CH_2OH + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H^+}$

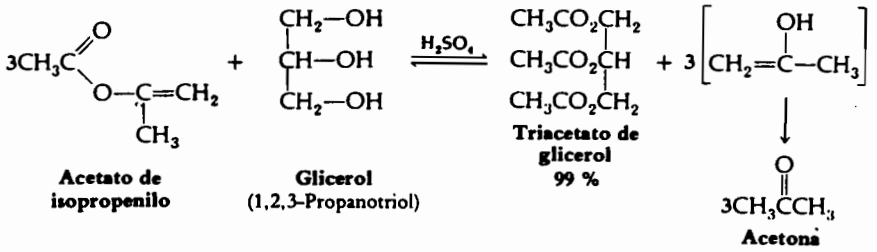
$\longrightarrow CH_3CO_2CH_2CH_2CH_3$

La equilibración de un alcohol con un éster que contenga un grupo alcoxilo diferente es un método para la conversión de un éster en otro. El proceso, conocido como *transesterificación*, se cataliza normalmente mediante un ácido.

$$\underset{\substack{\textbf{Acrilato de metilo}\\(\text{Propenoato de metilo})}}{CH_2{=}CHCO_2CH_3} + \underset{\textbf{1-Butanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightleftharpoons{p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H} \underset{\substack{\textbf{Acrilato de butilo}\\(\text{Propenoato de butilo})\\\textbf{94 \%}}}{CH_2{=}CHCO_2C_4H_9\text{-}n} + \underset{\textbf{Metanol}}{CH_3OH}$$

PROBLEMA 8-14 **Las constantes de equilibrio para la transesterificación son normalmente próximas a la unidad. Indique dos técnicas experimentales que podrían utilizarse para asegurar un elevado rendimiento en acrilato de butilo, partiendo de acrilato de metilo y 1-butanol.**

La importancia de la reacción de esterificación ha conducido a muchos métodos ingeniosos para la manipulación del equilibrio, a fin de obtener el máximo rendimiento en producto. Los acetatos pueden prepararse con buen rendimiento utilizando acetato de isopropeniló como fuente del grupo acetilo.

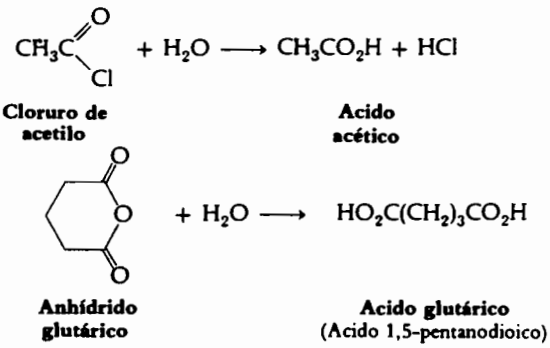


Esta reacción es otro ejemplo de transesterificación, pero en este caso el alcohol desplazado es el enol de la acetona, inestable. El enol se tautomeriza a la forma cetónica (acetona) a medida que sale, de manera que la reacción se hace prácticamente irreversible.

PROBLEMA 8-15 | **El acetato de isopropenilo se prepara comercialmente por reacción entre el ceteno (CH_2=C=O) y la acetona. Proponga un mecanismo para esta reacción.**

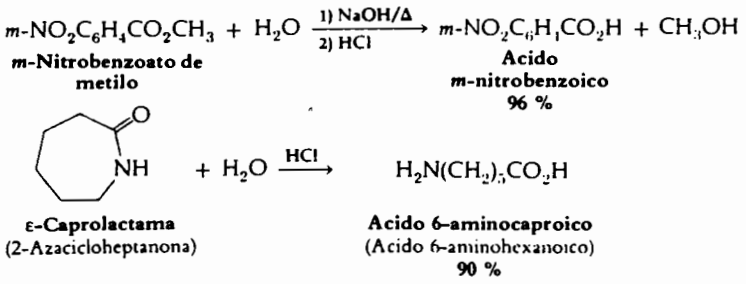
B. Sustitución por agua

Todos los derivados de los ácidos carboxílicos se hidrolizan (son descompuestos por el agua) conduciendo a ácidos carboxílicos. Los halogenuros de acilo y anhídridos de bajo peso molecular reaccionan violentamente, por lo que deben almacenarse y utilizarse en condiciones anhidras. La reacción se utiliza raramente en síntesis, dado que los halogenuros de acilo y los anhídridos se preparan casi siempre a partir de los ácidos carboxílicos (sec. 8-2).



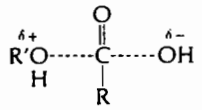
Si bien muchos halogenuros de acilo y anhídridos de peso molecular más elevado se muestran relativamente estables frente al agua, son también, de hecho, muy reactivos. Su sorprendente baja reactividad se debe a su poca solubilidad en agua. La reacción puede tener lugar solamente en la interfase entre los dos reactivos inmiscibles.

Los ésteres y las amidas reaccionan lentamente con el agua. Casi siempre se utiliza un catalizador, un ácido o una base, para alcanzar una velocidad adecuada de reacción.



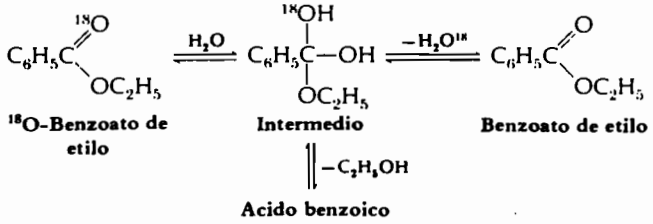
La hidrólisis de ésteres es el proceso inverso de su formación a partir de alcoholes y ácidos. La termodinámica requiere que la secuencia de pasos implicada en ambos sentidos de la reacción sea la misma (en orden inverso) cuando las condiciones de reacción sean idénticas. Esto es conocido como el *principio de reversibilidad microscópica*.

Numerosos estudios sobre la hidrólisis de ésteres han aportado información relativa al mecanismo de la esterificación. Propusimos (sec. 8-3*A*) que en la secuencia de esterificación intervenía un intermedio tetracoordinado, pero este intermedio no puede ser aislado e identificado. ¿Podría implicar la reacción un estado de transición tetracoordinado en vez de un *intermedio*?



Posible estado de transición tetracoordinado para la esterificación

Un experimento de hidrólisis ha aportado pruebas a favor del *intermedio*. El reactivo era benzoato de etilo marcado con ^{18}O en el grupo carbonilo. Al transcurrir la hidrólisis, se extrajeron muestras, aislándose el éster que no había sufrido modificación química. Se encontró que los átomos de oxígeno no marcados del agua se estaban incorporando al éster. La única forma razonable en que podía ocurrir esto era mediante la participación de un intermedio que revertía al éster más rápidamente de lo que se convertía en el ácido carboxílico.



^{18}O-Benzoato de etilo — **Intermedio** — **Benzoato de etilo**

Acido benzoico

PROBLEMA 8-16 **Proponga un esquema mecanístico que muestre que el intercambio de agua con el benzoato de etilo marcado con ^{18}O es consistente con la existencia de un intermedio tetracoordinado en la hidrólisis de ésteres (y en la esterificación).**

Las velocidades de hidrólisis de los ésteres se ven incrementadas tanto por la presencia de ácido como de base, pero existe una importante diferencia. *El ácido es un catalizador* (es decir, se regenera), *mientras que la base es un reactivo* (se consume

un mol de base por mol de éster hidrolizado). Además, la hidrólisis catalizada por ácido es una reacción de equilibrio con una constante de equilibrio cercana a la unidad. En cambio, la hidrólisis promovida por base es esencialmente irreversible porque la formación del anión carboxilato es muy favorable energéticamente.

$$RCO_2R' + H_2O \overset{H^+}{\rightleftharpoons} RCO_2H + R'OH$$

$$RCO_2R' + HO^- \xrightarrow{H_2O} RCO_2^- + R'OH$$

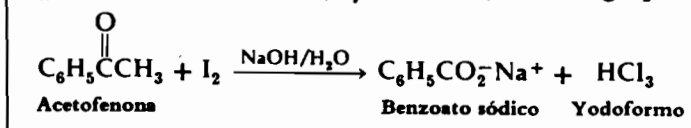
PROBLEMA 8-17

a Proponga un mecanismo para la hidrólisis del benzoato de etilo en hidróxido sódico acuoso.

b ¿Por qué la esterificación de un ácido carboxílico en base acuosa (la reacción inversa a la hidrólisis promovida por base de un éster) no es una reacción favorable?

PROBLEMA 8-18

La *reacción del haloformo* se utiliza como ensayo cualitativo de metil cetonas. Normalmente, la cetona se trata con yodo en medio acuoso básico. La reacción implica la halogenación de la metil cetona seguida por sustitución con ion hidróxido del carbanión triyodometilo, un buen grupo saliente.

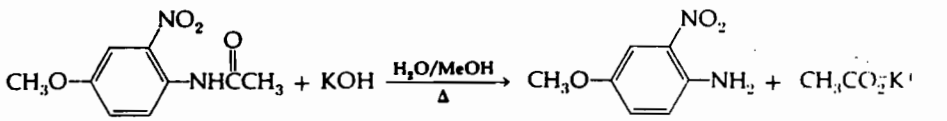


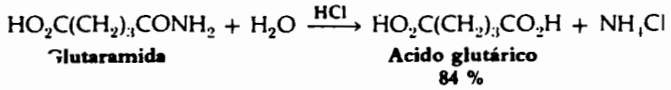
a Proponga un mecanismo, paso por paso, para la reacción del haloformo de la acetofenona.

b ¿Es de esperar que el acetaldehído experimente la reacción del haloformo?

c Los halógenos forman soluciones oxidantes (NaOX) con el hidróxido sódico acuoso, lo que justifica que ciertos alcoholes como el etanol, 2-propanol y 2-butanol experimenten la reacción del haloformo. Escriba la ecuación química para la reacción del haloformo del 2-butanol, utilizando $NaOH/H_2O/I_2$.

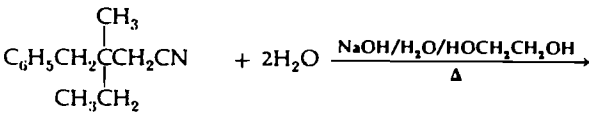
La hidrólisis de amidas es muy similar a la hidrólisis de ésteres, aunque generalmente es más lenta. Las reacciones se llevan a cabo en medio básico o ácido.



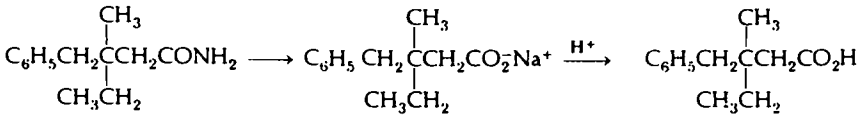


La hidrólisis de amidas posee una aplicación sintética limitada como método para la producción de ácidos carboxílicos. En el laboratorio, las amidas se preparan normalmente a partir de ácidos carboxílicos o de sus derivados (sec. 8-4), de manera que existen pocas ventajas en la reconversión de una amida a un ácido carboxílico. Nos encontraremos, no obstante, con algunas técnicas degradativas sofisticadas para la hidrólisis de los enlaces amídicos de los péptidos y proteínas (cap. 16).

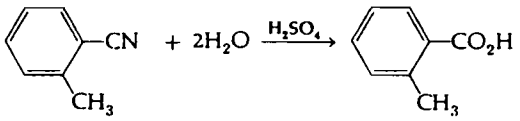
Durante la conversión de los nitrilos a ácidos carboxílicos se produce una aplicación sintéticamente importante de la hidrólisis de amidas. Los nitrilos se preparan con facilidad a partir de sustancias diferentes de los derivados de los ácidos carboxílicos (secs. 7-2*A*, 9-8*B*). La adición de agua a un nitrilo produce una amida (sec. 7-9*A*), que se hidroliza posteriormente a ácido carboxílico. La conversión, en condiciones ácidas o básicas, se lleva a cabo a temperaturas elevadas y sin aislar la amida.



3-Bencil-3-metilpentanonitrilo



No aislado — **Acido 3-bencil-3-metilpentanoico 93 %**



2-Metilbenzonitrilo — **Acido 2-metilbenzoico 89 %**

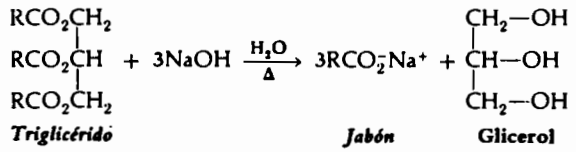
PROBLEMA 8-19 | **Proponga un mecanismo para la hidrólisis de la benzamida en:**

a Acido acuoso

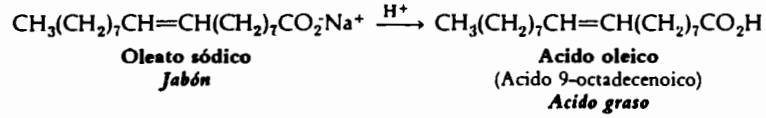
b Base acuosa

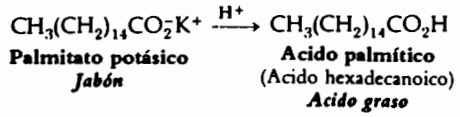
C. Jabones y detergentes

La hidrólisis básica de los ésteres se conoce como *saponificación*. El nombre deriva del método antiguo para la producción del jabón. Las grasas animales, que son triésteres del glicerol (triglicéridos, sec. 17-1), se hidrolizaban por calefacción en base acuosa. La base utilizada era la potasa (carbonato potásico) extraída de las cenizas de la madera. La manufactura moderna de jabón utiliza hidróxido sódico acuoso (sosa cáustica o lejía) para la hidrólisis de las grasas.



Un jabón es la sal sódica o potásica de un ácido carboxílico de cadena larga ($R = C_{13} - C_{19}$). Los ácidos carboxílicos derivados de las grasas naturales se conocen como *ácidos grasos*. Una industria de importancia económica se basa en la recuperación de grasas animales del procesado de alimentos y en su posterior conversión en jabón o en materias primas químicas.



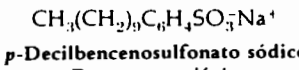


Los jabones deben sus propiedades a la combinación de un grupo carboxilato, polar, y una cadena hidrocarbonada no polar dentro de la misma molécula. En medio acuoso, un gran número de moléculas de jabón se congregan en una estructura esférica conocida como *micela*. Los extremos carboxilato, polares, de las moléculas se encuentran en la superficie exterior de la micela a causa de su atracción con las moléculas de agua (hidrófilos). Los extremos hidrocarbonados, no polares, de las moléculas se reúnen en el centro de la micela para minimizar así cualquier contacto con el agua (hidrófobos).

Una «solución de jabón» es en realidad una suspensión en agua de micelas de jabón. El jabón limpia al atraer moléculas no polares (grasas, etc.) hacia el centro no polar de la micela. La parte exterior, polar, de la micela es atraída hacia el agua al ser eliminada por lavado la grasa «solubilizada».

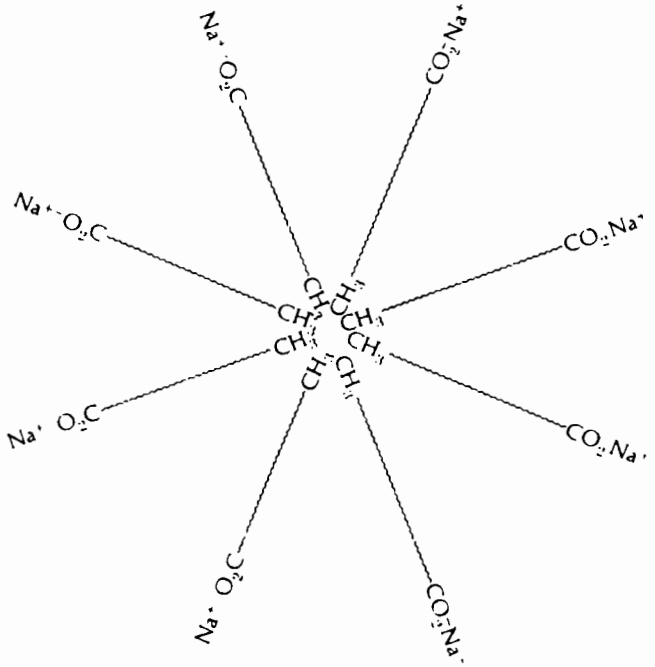
Los jabones se clasifican como *tensioactivos;* es decir, son agentes con actividad superficial. Los jabones rebajan la tensión superficial del agua. Esta disminución permite que la solución de jabón penetre en la trama del tejido, aumentando así su capacidad de lavado.

Actualmente son asequibles muchos tipos de *detergentes* sintéticos para el lavado y otras aplicaciones en que se requieren tensioactivos. Los más comunes son sales de ácidos sulfónicos (sec. 8-9*A*). Estos materiales se clasifican como detergentes *aniónicos* porque el extremo polar de la molécula es una anión alquilsulfonato.



p-Decilbencenosulfonato sódico
Detergente aniónico

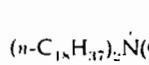
Los detergentes son mejores que los jabones para su utilización en aguas que contengan concentraciones significativas de iones calcio y magnesio («aguas duras»). Los ácidos carboxílicos de cadena larga forman sales de calcio y magnesio relativamente insolubles que se separan de la fase acuosa en forma de una «espuma de jabón», ineficaz. Las sales de ácido sulfónico semejantes permanecen solubles, conservando sus propiedades tensioactivas.



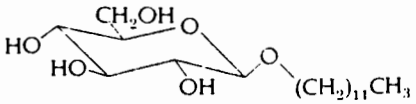
Esquema de una micela de jabón

La mayoría de los detergentes sintéticos poseen grupos alquilo de cadena preferentemente lineal en vez de ramificada, ya que las cadenas lineales son degradadas más fácilmente mediante procesos naturales. Tal *biodegradabilidad* es esencial para evitar que los sistemas de aguas residuales depositen elevadas concentraciones de «jabón» en ríos y lagos.

Para aplicaciones tensioactivas más especializadas se utilizan otros dos tipos de detergentes sintéticos. Los detergentes catiónicos se basan en estructuras de sal de amonio cuaternario y son muy utilizados como suavizantes de tejidos. Los polialcoholes (polioles) y poliésteres encuentran aplicación como detergentes *neutros*.



Cloruro de *N,N*-dimetil-*N,N*-dioctadecilamonio
Detergente catiónico

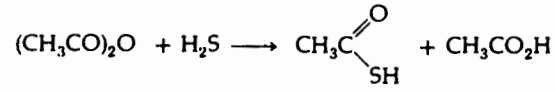


β-Glucósido de dodecilo
Detergente neutro

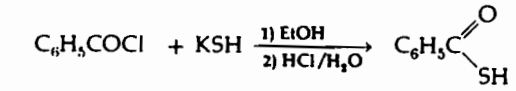
PROBLEMA 8-20 **Los detergentes para el lavado de vajillas, así como otros agentes enérgicos de limpieza, contienen a menudo una base fuerte como hidróxido sódico o fosfato trisódico. ¿Cómo actúa el aditivo para aumentar la capacidad de limpieza del detergente?**

D. Sustitución por tioles

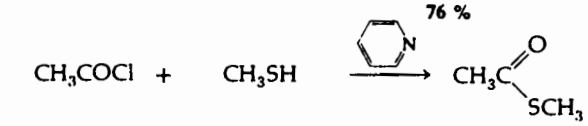
Los compuestos que contienen un átomo de azufre son normalmente buenos nucleófilos (sec. 9-3C). Los *tioácidos*, derivados sulfurados de los ácidos carboxílicos, pueden prepararse por sustitución nucleófila con sulfuro de hidrógeno sobre derivados de ácido. Los *tioésteres*, análogos sulfurados de los ésteres, se sintetizan a partir de tioles (mercaptanos) y agentes acilantes reactivos derivados de los ácidos.



Anhídrido acético — **Acido tioacético 76 %**



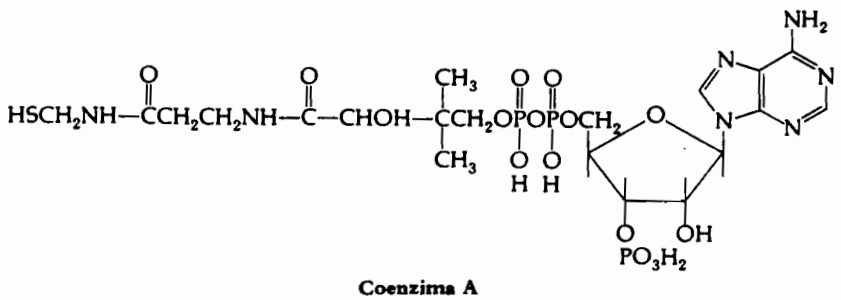
Cloruro de benzoílo — **Acido tiobenzoico 76 %**



Cloruro de acetilo — **Metanotiol** (Metil mercaptano) — **Tioacetato de metilo**

Los tioésteres son generalmente más reactivos que los ésteres frente a la sustitución nucleófila. Esta reactividad se debe a la mejor aptitud como grupo saliente del tiolato (mercapturo) respecto al alcóxido.

La facilidad de ruptura del enlace azufre-acilo constituye la base de algunas importantes transformaciones biológicas. La *coenzima A (CoASH)* es una molécula compleja que termina en un grupo tiol.



Coenzima A

La coenzima A se encuentra frecuentemente en los sistemas biológicos en forma de tioéster. Una de las funciones del tioéster de la coenzima es la de *agente acilante* (sec. 17-1*B*). El *acetil coenzima A (AcSCoA)*, por ejemplo, puede transferir un grupo acetilo a un ion fosfato (denominado en general «fosfato inorgánico»). Esta reacción particular está controlada por la enzima fosfotransferasa. Se da en ciertas bacterias como uno de los pasos de la formación del trifosfato de adenosina (ATP).

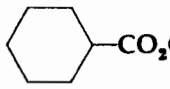


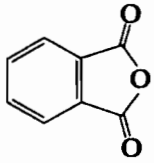
Acetil coenzima A **Fosfato inorgánico** **Fosfato de acetilo** **Coenzima A**

PROBLEMA 8-21 **Complete las siguientes reacciones químicas.**

a $C_6H_5CONH_2 + H_2O \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ NaOH/\Delta}$

b **Pivalato de metilo + 2-metil-1-propanol (exceso)** $\xrightarrow{p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H}$

c  $+ H_2O \xrightarrow[\Delta]{H_2SO_4}$

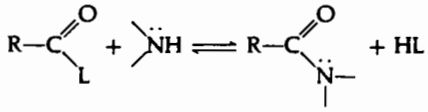
d  **+ H_2O (exceso)** $\xrightarrow{NaOH}$

e **Cloruro de benzoílo + H_2O** $\xrightarrow{THF}$

f **β-Metil-γ-butirolactona + etanol** $\longrightarrow$

8-4 NITROGENO COMO NUCLEOFILO. AMIDAS

La mayor parte de los compuestos nucleófilos del nitrógeno que encontraremos en el estudio de la química orgánica son aminas. Las aminas primarias y secundarias, así como el amoniaco, pueden reaccionar con los ácidos carboxílicos y sus derivados con formación de amidas.



Sin embargo, las aminas son también bases, y, por consiguiente, reaccionan fácilmente con los ácidos carboxílicos en reacciones ácido-base que conducen a sales amónicas.

$$CH_3CO_2H + NH_3 \longrightarrow CH_3CO_2^-NH_4^+$$

Acido acético **Amoniaco** **Acetato amónico**

$$C_6H_5CH_2CO_2H + CH_3NH_2 \longrightarrow C_6H_5CH_2CO_2^-\overset{+}{N}H_3CH_3$$

Acido fenilacético **Metilamina (Metanamina)** **Fenilacetato de metilamonio**

La formación de la sal es un proceso rápido y exotérmico. Las sales amónicas que se obtienen son normalmente sólidos estables de elevado punto de fusión. Normalmente se requiere una temperatura elevada para deshidratar la sal amónica y formar la amida correspondiente. Este modo de formación de amida, promovido térmicamente, se utiliza comercialmente para la preparación del nilón, una poliamida (sec. 20-3C)

$$CH_3CO_2^-\overset{+}{N}H_4 \xrightarrow[-H_2O]{\approx 150^\circ} CH_3CONH_2$$

Acetato amónico **Acetamida 90 %**

$$C_6H_5CO_2^-\overset{+}{N}H_3C_6H_5 \xrightarrow[-H_2O]{190^\circ} C_6H_5CONHC_6H_5$$

Benzoato de anilinio **Benzanilida 84 %**

$$n HO_2C(CH_2)_4CO_2H + n H_2N(CH_2)_6NH_2 \longrightarrow$$

Acido adípico (Acido hexanodioico) **Hexametilendiamina (1,6-Hexanodiamina)**

$$n^- O_2C(CH_2)_4CO_2^-H_3\overset{+}{N}(CH_2)_6\overset{+}{N}H_3 \xrightarrow[-H_2O]{\approx 270^\circ}$$

$$HO_2C(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\left[-NH(CH_2)_6NH\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\right]_{n-1}NH(CH_2)_6NH_2$$

Nilón 66

PROBLEMA 8-22

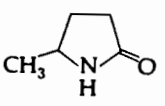
La sal amónica de un ácido carboxílico puede convertirse en la amida correspondiente por calefacción a 150-200°.

a ¿Cómo es posible que el ion amonio, una especie no nucleófila, pueda actuar como el reactivo que en definitiva adiciona un grupo amino al átomo de carbono del carbonilo?

b Proponga un mecanismo para la conversión del propanoato amónico en propanamida.

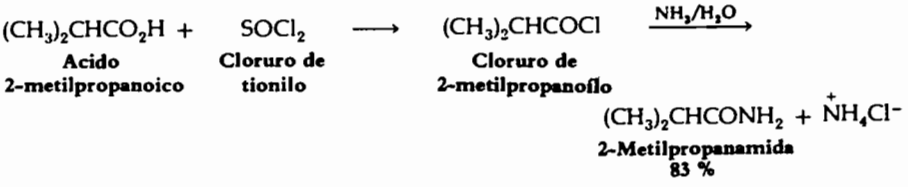
Las *lactamas* (amidas cíclicas) de cinco y seis miembros se forman con facilidad a partir de compuestos apropiados que posean un grupo amino y un carboxilo. Vemos de nuevo ejemplos de reacciones intramoleculares favorables (sec. 7-3A) que conducen a anillos exentos de tensión.

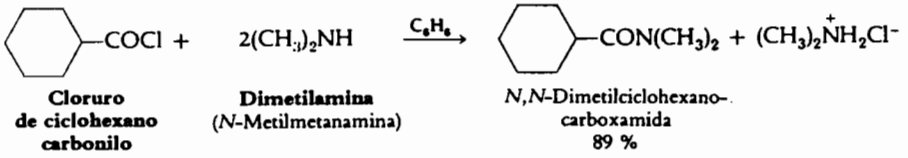
$$CH_3\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2CO_2H \xrightarrow[-H_2O]{\Delta}$$

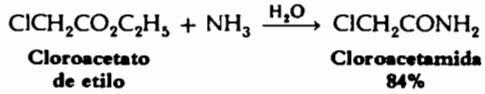


Acido 4-aminopentanoico **4-Metilbutirolactama ≈ 100 %**

El método más común para la preparación de amidas consiste en la reacción de halogenuros de acilo con amoniaco o aminas. También se utiliza el intercambio entre ésteres y aminas. El primer procedimiento requiere la utilización de un mol en exceso de amina o de alguna otra base que capte el ácido producido en la reacción.

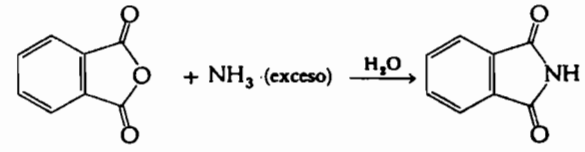


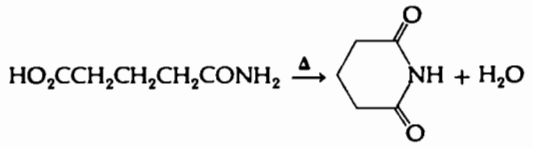




PROBLEMA 8-23 | **¿Por qué cuando reaccionan cantidades equimolares de amina y cloruro de acilo los rendimientos en amida son bajos?**

Los análogos nitrogenados de los anhídridos son las *imidas*. Se preparan por intercambio de amoniaco o aminas con anhídridos o por la reacción de amidas con ácidos carboxílicos.





PROBLEMA 8-24 | **Escriba las ecuaciones químicas correspondientes a las transformaciones del ácido pentanoico en:**

a Pentanoato sódico

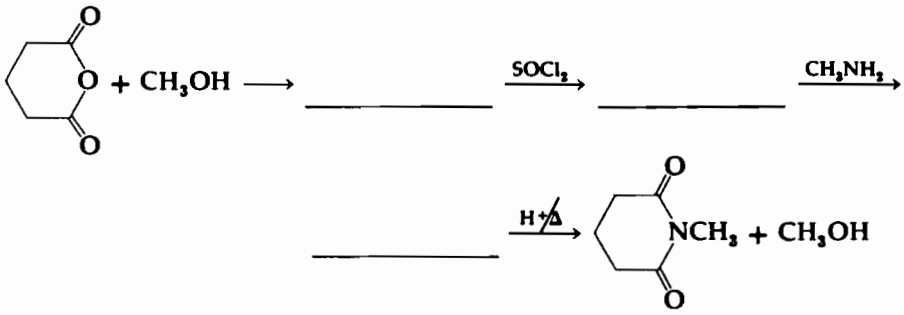
b Cloruro de pentanoílo

c ***N*-Metilpentanamida**

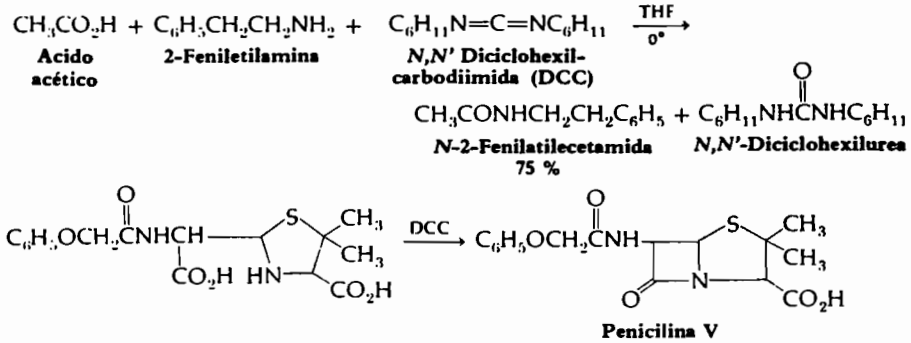
d **Pentanoato amónico**

e **Pentanoato de metilo**

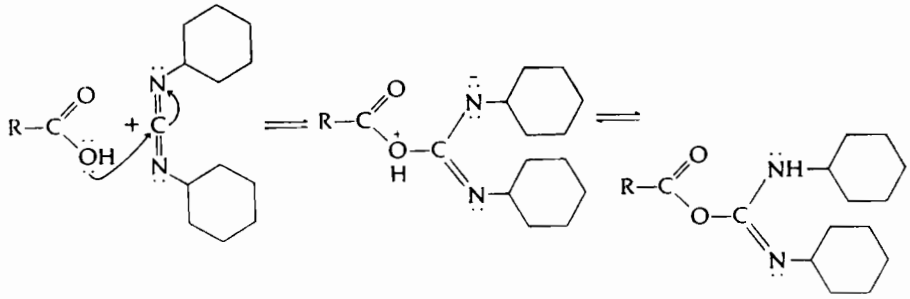
PROBLEMA 8-25 **Escriba las estructuras que faltan en la siguiente secuencia sintética.**

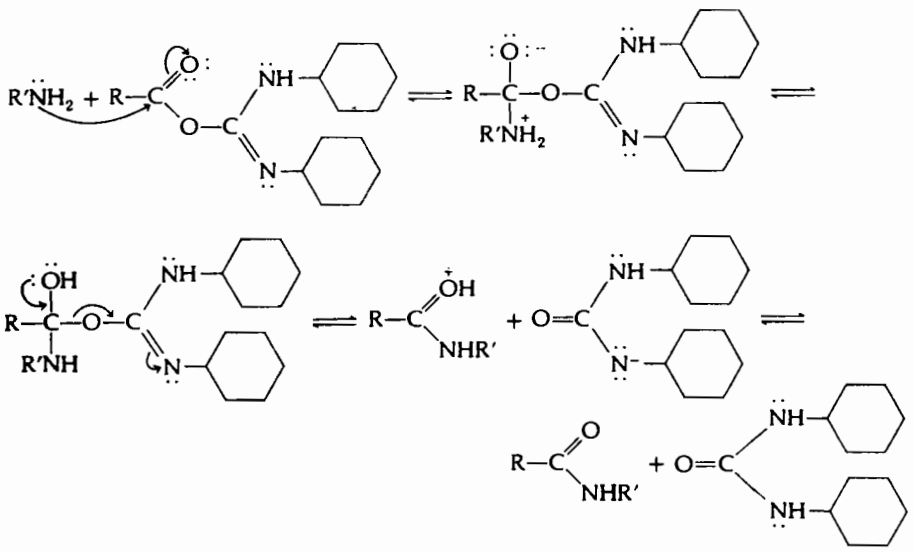


Un método excelente para la preparación de amidas a partir de aminas y ácidos carboxílicos utiliza *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como reactivo activante. Los rendimientos son generalmente elevados y las condiciones suficientemente suaves como para permitir la utilización de este reactivo de elevado precio en muchas síntesis de péptidos complejos (sec. 16-2*D*).



La conversión de la carbodiimida en una urea durante la secuencia es una reacción de hidratación. Sin embargo, la DCC hace algo más que actuar como agente deshidratante. El ácido carboxílico se adiciona al átomo de carbono de la diimida produciendo un intermedio inestable. Este intermedio es un derivado activado de ácido carboxílico, muy reactivo frente a la sustitución nucleófila.





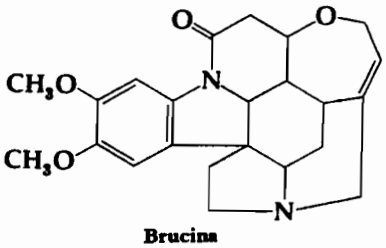
En el proceso conocido como *resolución de enantiómeros* (sec. 4-4*E*), se utiliza una combinación de muchas de las reacciones de los derivados de los ácidos carboxílicos. Recordemos que los enantiómeros de un compuesto particular poseen propiedades físicas idénticas y no pueden separarse por los métodos habituales de laboratorio (sec. 4-4*A*). Sin embargo, los diastereómeros son estereoisómeros separables (sec. 4-4*E*). La conversión de enantiómeros en diastereómeros puede proporcionar un método de separación.

Un método común para la resolución de alcoholes racémicos consiste en convertir dichos alcoholes en semiésteres por reacción con un anhídrido cíclico (sec. 8-3*A*). Se utiliza entonces el grupo carboxilo libre como «gancho» para establecer una unión con una amina natural ópticamente activa, como la brucina. La sal amónica resultante de la reacción del ácido con esta amina es una mezcla de diastereómeros que puede separarse, generalmente por cristalización fraccionada. La separación de los diastereómeros efectúa la separación de los enantiómeros del alcohol original. La regeneración por acidificación del semiéster de cada diastereómero, seguida de hidrólisis de los ésteres, proporciona los enantiómeros individuales del alcohol. En la figura 8-1 se ha representado el procedimiento seguido para la resolución del 2-octanol.

PROBLEMA 8-26

a ¿Qué aspecto importante del mecanismo de la hidrólisis de los ésteres recibe soporte de la formación de alcohol ópticamente puro en la secuencia de resolución?

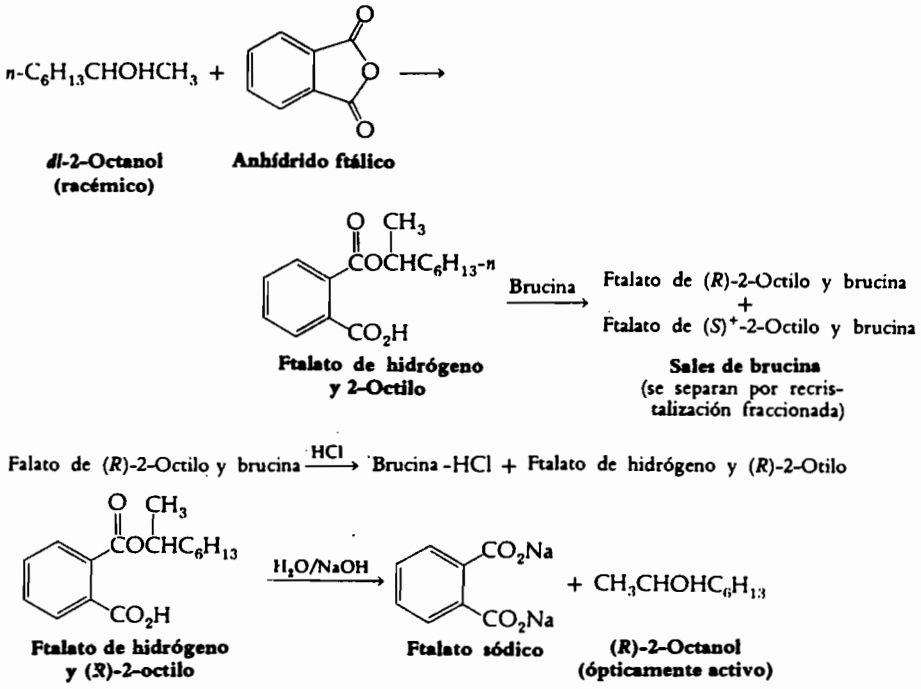
b Se ha representado a continuación la fórmula estructural del alcaloide brucina. Dibuje una fórmula para el ftalato de brucina y 2-octilo.



Brucina

FIGURA 8-1

Resolución de los enantiómeros del 2-octanol.



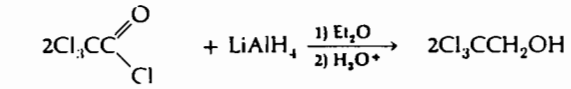
8-5 HIDRURO COMO NUCLEOFILO. REDUCCION

Durante el estudio de los aldehídos y las cetonas (sec. 7-4*A*), nos encontramos con los hidruros metálicos complejos, hidruro de litio y aluminio y borohidruro sódico. No debe resultar sorprendente conocer que estas mismas sustancias son útiles dadores de hidruro frente a otros tipos de grupos carbonilo. Buena parte de su utilidad sintética está relacionada con la marcada diferencia entre las reactividades de los dos dadores de hidruro. El hidruro de litio y aluminio reacciona con una amplia variedad de compuestos, mientras que el borohidruro sódico es mucho menos reactivo, siendo por consiguiente muy selectivo.

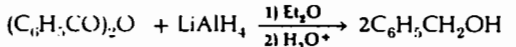
El curso de las reacciones de los dadores de hidruro con los compuestos de la familia de los ácidos carboxílicos depende de la naturaleza de ambos reactivos. Los halogenuros de acilo, anhídridos, ésteres y ácidos carboxílicos tienden a experimentar reducción a alcoholes primarios. No obstante, una elección adecuada de las condiciones de reacción y de la fuente de hidruro puede permitir el aislamiento de un aldehído. Las amidas conducen a aminas o, en ciertos casos, a aldehídos. *La reacción usual de un dador de hidruro con un derivado de los ácidos carboxílicos es la reducción.*

A. Reacciones con halogenuros de acilo, anhídridos, ésteres y ácidos carboxílicos

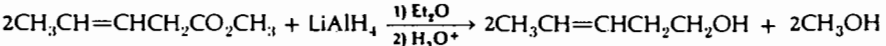
Estos cuatro miembros de la familia de derivados de los ácidos carboxílicos se consideran conjuntamente, dado que los cursos de sus reacciones son similares. Consideremos sus reacciones con hidruro de litio y aluminio. En todos los casos la reducción conduce a un alcohol primario.



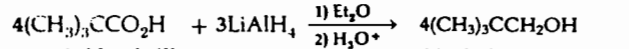
Cloruro de Tricloroacetilo → **2,2,2-Tricloroetanol** 64 %



Anhídrido benzoico → **Alcohol bencílico** 87 %

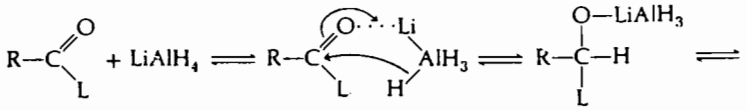


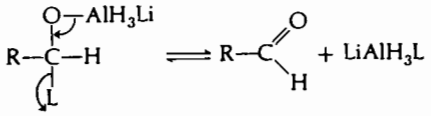
3-Pentenoato de metilo → **3-Penten-1-ol** 75 %

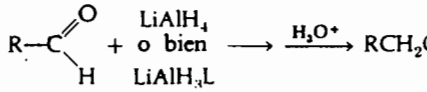


Acido piválico (Acido 2,2 dimetilpropanoico) → **Alcohol neopentílico** (2,2-Dimetil-1-propanol) 92 %

Estas reacciones parecen transcurrir en dos pasos. El primer paso es la reacción de sustitución, ya familiar, con el hidruro como nucleófilo. Sin embargo, el producto de esta primera reacción es un aldehído o un complejo de aldehído. Este aldehído no puede en general aislarse, ya que reacciona con un hidruro adicional en un segundo paso rápido, conduciendo al producto final.







(sec. 7-4*A*)

La reducción de los ácidos carboxílicos es interesante. Sabemos que el hidruro de litio y aluminio, una base fuerte, reacciona con los protones en un proceso exotérmico. En efecto, un hidruro se consume en una rápida reacción ácido-base con el ácido carboxílico. La porción hidruro de aluminio de la sal que se forma es, sin embargo, una fuente de hidruro suficientemente activa como para continuar reaccionando y producir un alcohol.

$$RCO_2H + LiAlH_4 \longrightarrow R{-}CO_2AlH_3Li^+ + H_2$$

$$R{-}CO_2\bar{A}lH_3Li^+ \longrightarrow \xrightarrow{H_3O^+} RCH_2OH$$

El borohidruro sódico es un dador de hidruro relativamente débil. Sólo reacciona adecuadamente con los derivados más reactivos de los ácidos carboxílicos, es decir, con los halogenuros de acilo.

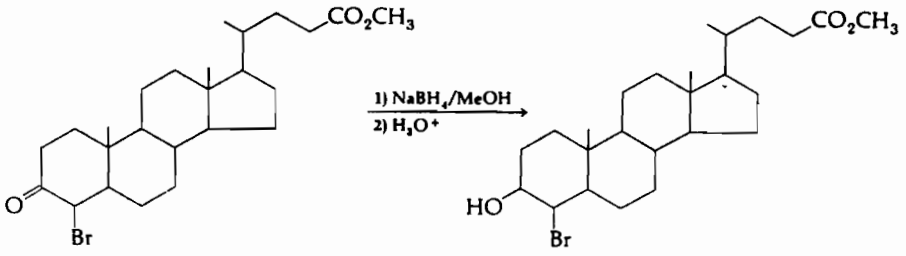
$$\underset{\substack{\textbf{Cloruro de butanoílo}\\(\text{Cloruro de butirilo})}}{CH_3CH_2CH_2COCl} + NaBH_4 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\textbf{Dioxano}} \underset{\substack{\textbf{1-Butanol}\\\textbf{91 \%}}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH}$$

La reactividad del borohidruro de litio se sitúa entre la del hidruro de litio y el aluminio y la del borohidruro sódico. Puede reducir ésteres, pero no ácidos carboxílicos.

$$\underset{\substack{\textbf{Estearato de butilo}\\(\text{Octadecanoato de butilo})}}{CH_3(CH_2)_{16}CO_2(CH_2)_3CH_3} + LiBH_4 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\textbf{Dioxano}}$$

$$\underset{\substack{\textbf{1-Octadecanol}\\\textbf{91 \%}}}{CH_3(CH_2)_{16}CH_2OH} + \underset{\substack{\textbf{1-Butanol}\\\textbf{86 \%}}}{CH_3(CH_2)_2CH_2OH}$$

Puede utilizarse la selectividad de los diferentes hidruros metálicos para reducir un solo grupo funcional de una molécula compleja. En la siguiente molécula de esteroide se utilizó el borohidruro sódico para reducir el grupo cetona sin afectar la función éster.



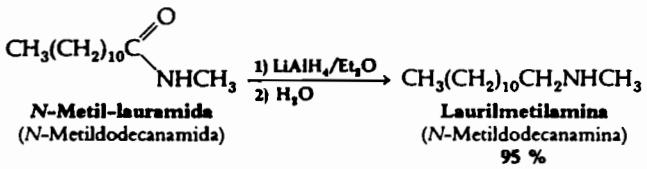
Un delicado balance de reactividades permite la preparación de aldehídos a partir de cloruros de acilo. Una de las técnicas utilizadas consiste en la reacción entre un cloruro de acilo, muy reactivo, y un dador de hidruro impedido estéricamente. El hidruro de litio y tri-*terc*-butoxialuminio está suficientemente impedido estéricamente para evitar que reaccione con el aldehído formado mediante la sustitución inicial por hidruro. La hidrólisis de la mezcla de reacción destruye el hidruro que no ha reaccionado y permite la recuperación del aldehido.

$$\underset{\substack{\textbf{Cloruro de}\\\textbf{benzoílo}}}{C_6H_5COCl} + \underset{\substack{\textbf{Hidruro de litio}\\\textbf{y tri-}\textit{terc}\textbf{-butoxialuminio}}}{LiAlH[OC(CH_3)_3]_3} \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ \textbf{Diglime}^*\ /-78^\circ} \underset{\substack{\textbf{Benzaldehído}\\\textbf{73 \%}}}{C_6H_5CHO}$$

* El diglime es el éter dimetílico del dietilenglicol ($CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$).

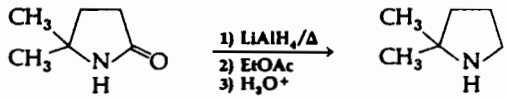
B. Reacciones con amidas

La reacción de una amida con hidruro de litio y aluminio produce una amina. El curso de la reacción es diferente al de los compuestos vistos anteriormente, ya que en el proceso se pierde el átomo de oxígeno carbonílico.



N-Metil-lauramida (*N*-Metildodecanamida)

Laurilmetilamina (*N*-Metildodecanamina) **95 %**

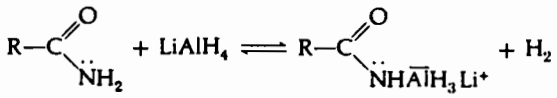


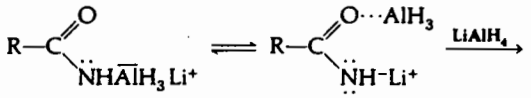
5,5-Dimetil-2-pirrolidona

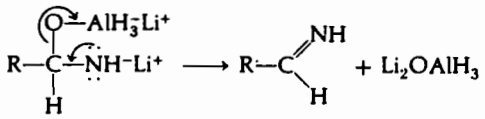
2,2-Dimetilpirrolidina **77 %**

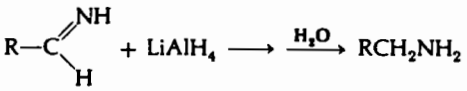
PROBLEMA 8-27 **Durante el tratamiento de la mezcla de reacción procedente de una reducción con hidruro de litio y aluminio, es normal añadir acetato de etilo y, a continuación, ácido acuoso. ¿Por qué utilizar acetato de etilo y no añadir directamente ácido acuoso a la mezcla de reacción?**

El mecanismo detallado de la reducción de amidas no ha sido elucidado con claridad. Un mecanismo plausible implica la adición de hidruro al átomo de carbono carbonílico de la sal de amida, seguida de pérdida del átomo de oxígeno en forma de un óxido de aluminio. La imina resultante se reduce rápidamente dando la amina (sec. 7-9*B*).







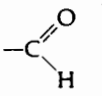
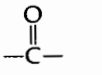
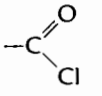
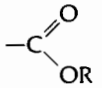
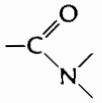
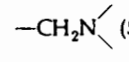
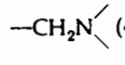
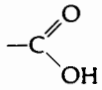


C. Diborano como fuente de hidruro

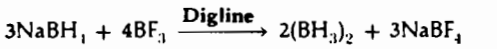
El diborano $(BH_3)_2$ es un gas tóxico formado normalmente por reacción entre el borohidruro sódico y el trifluoruro de boro. Se trata del dímero del *borano* (BH_3).

FIGURA 8-2

Reducción de grupos carbonilo por dadores de hidruro. (La reactividad relativa con un reactivo en particular viene indicada mediante un número entre paréntesis adyacente al producto. La mayor reactividad corresponde a los grupos con números más pequeños.)

Grupo funcional	Producto de la reducción utilizando		
	$LiAlH_4$	$NABH_4$	$(BH_3)_2$
	$-CH_2OH$ (1)	$-CH_2OH$ (1)	$-CH_2OH$ (2)
	 (2)	(2)	 (3)
	$-CH_2OH$ (3)	$-CH_2OH$ (3)	—
	$-CH_2OH$ + ROH (4)	—	$-CH_2OH$ + ROH (5)
	 (5)	—	 (4)
	$-CH_2OH$ (6)	—	$-CH_2OH$ (1)

Veremos que las reacciones del diborano transcurren como si el reactivo fuera BH_3.

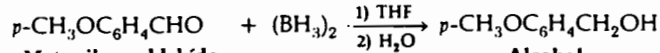




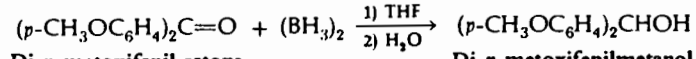
Diborano **Borano**

El diborano es importante para el químico orgánico porque se adiciona a enlaces múltiples. En la sección 11-3*D* exploraremos parte de la extensa química de los organoboranos formados a partir de alquenos y alquinos.

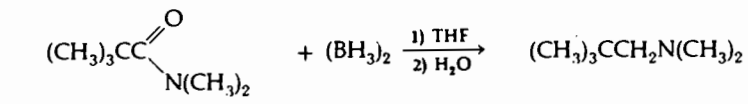
También reacciona con grupos carbonilo dando productos indicativos de la adición de hidruro al átomo de carbono carbonílico. *El diborano es capaz de reducir muy diversas clases de compuestos que contienen grupos carbonilo.*



p-Metoxibenzaldehído **Alcohol p-metoxibencílico** **92 %**



Di-p-metoxifenil cetona **Di-p-metoxifenilmetanol** **100 %**



***N,N*-Dimetilpivalamida** (*N,N*,2,2-Tetrametilpropanamina)

***N,N*-Dimetilneopentilamina** (*N,N*,2,2-Tetrametilpropanamina) **79 %**

$$p\text{-}ClC_6H_4CO_2H + (BH_3)_2 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ \text{Diglime}} p\text{-}ClC_6H_4CH_2OH$$

Acido *p*-clorobenzoico — Alcohol *p*-clorobencílico, 88 %

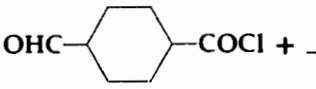
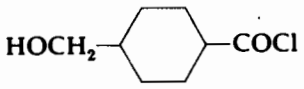
El hidruro de litio y el aluminio, el borohidruro sódico y el diborano constituyen un útil conjunto de reactivos para la reducción de grupos carbonilo. Cada uno posee características de reactividad particulares, lo que permite la realización de reducciones selectivas. La tabla 8-2 compara la especificidad de estos reactivos frente a los grupos funcionales.

PROBLEMA 8-28 **Dé una fórmula estructural para los productos de partida, reactivos o productos que faltan en cada una de las siguientes reacciones:**

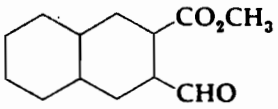
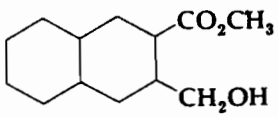
a $C_6H_5CH_2CO_2H + LiAlH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ THF}$ ———

b ——— $+ NaBH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ i\text{-}PrOH/H_2O/OH^-} C_6H_5CH_2OH$

c ——— $+ (BH_3)_2 \xrightarrow[2)\ HCl/H_2O]{1)\ \text{Diglime}} (CH_3)_2CHCH_2NHCH_3$

d  $+$ ——— $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ \text{———}}$ 

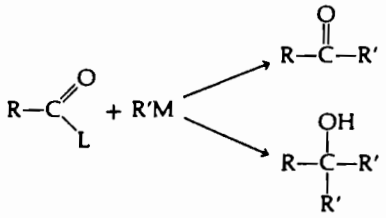
e $C_6H_5CO_2CH(CH_3)_2 +$ ——— $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ THF}$ $C_6H_5CH_2OH + (CH_3)_2CHOH$

f  $+$ ——— $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O\text{-}MeOH}$ 

8-6 CARBONO COMO NUCLEOFILO. REACTIVOS ORGANOMETALICOS

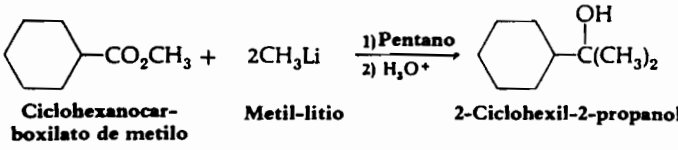
Los reactivos organometálicos se introdujeron en la sección 7-4 como una importante fuente de carbono con propiedades nucleófilas. Vimos la versatilidad sintética de la adición de estos reactivos a los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas.

En esta sección se consideran las reacciones de reactivos organometálicos con derivados de la familia de los ácidos carboxílicos. Veremos que el curso de la reacción puede ser la sustitución sobre el grupo carbonilo o la sustitución seguida de adición. El tipo de compuesto carboxílico y la naturaleza del reactivo empleado gobiernan el mecanismo de la reacción. Excepto cuando se indique lo contrario, sólo se considerarán compuestos organometálicos de magnesio y litio, ya que éstos son los más ampliamente utilizados.

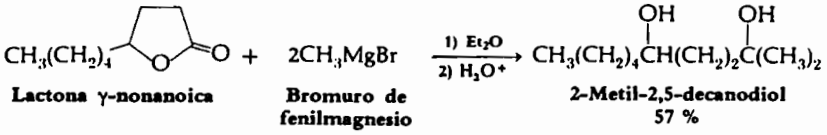


A. Reacciones con ésteres

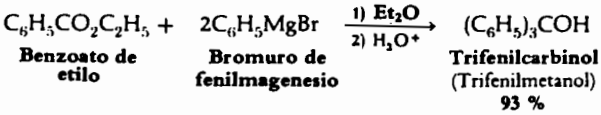
Los ésteres reaccionan suavemente con los reactivos de Grignard y los compuestos organolíticos. Normalmente se consumen dos moles del compuesto organometálico, formándose un alcohol terciario que contiene como mínimo dos sustituyentes idénticos.



Ciclohexanocarboxilato de metilo — **Metil-litio** — **2-Ciclohexil-2-propanol**

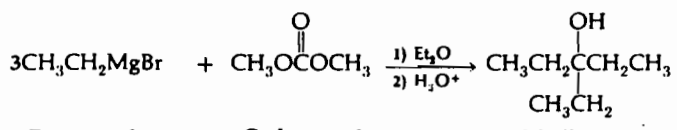


Lactona γ-nonanoica — **Bromuro de fenilmagnesio** — **2-Metil-2,5-decanodiol** 57 %

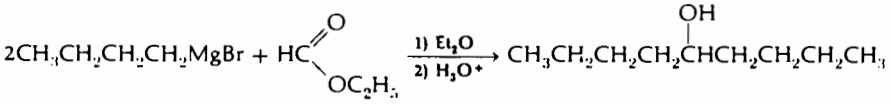


Benzoato de etilo — **Bromuro de fenilmagenesio** — **Trifenilcarbinol** (Trifenilmetanol) 93 %

Los carbonatos de dialquilo (ésteres del ácido carbónico) reaccionan con tres moles del reactivo organometálico produciendo alcoholes terciarios con los tres sustituyentes idénticos, mientras que los ésteres del ácido fórmico conducen a alcoholes secundarios.



Bromuro de etilmagnesio — **Carbonato de dimetilo** — **Trietilcarbinol** (3-Etil-3-pentanol) 85 %



Bromuro de butilmagnesio — **Formiato de etilo** — **5-Nonanol 85 %**

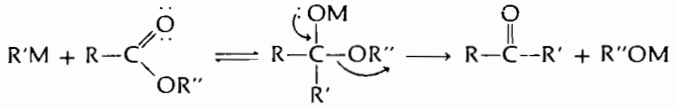
PROBLEMA 8-29

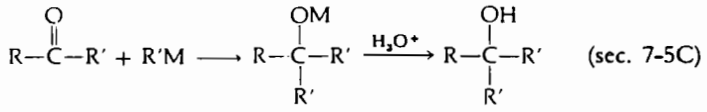
El fosgeno ($COCl_2$), un gas muy tóxico, es el bicloruro de ácido del ácido carbónico.

a ¿Cómo puede prepararse el carbonato de dimetilo a partir del fosgeno?

b Diseñe una síntesis para el alcohol *tert*-butílico a partir del carbonato de dimetilo y otros reactivos.

Las reacciones de los ésteres con reactivos organometálicos siguen un curso muy similar al de las correspondientes reacciones con hidruros (sec. 8-5*A*). La sustitución inicial por el reactivo organometálico produce una cetona o un complejo de cetona. Aunque en ciertos casos puede aislarse la cetona, su posterior reacción con el reactivo organometálico es generalmente rápida y conduce a un alcohol terciario.





(sec. 7-5C)

PROBLEMA 8-30

Escriba las ecuaciones químicas correspondientes a la reacción de cada uno de los siguientes compuestos con (i) hidruro de litio y aluminio y (ii) yoduro de etilmagnesio.

a Fenilacetato de etilo

b Acido 3-oxopentanoico

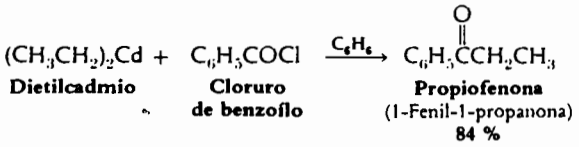
c γ-Butirolactona

d *N*-Fenilbutiramida

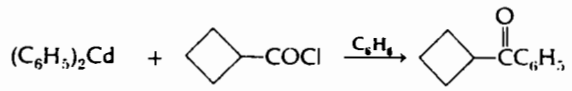
B. Reacciones con halogenuros de acilo

Los halogenuros de acilo reaccionan rápidamente con la mayoría de reactivos organolíticos y organomagnésicos. El proceso es de utilidad sintética limitada como método para la preparación de alcoholes terciarios, dado que a menudo predominan reacciones secundarias. Es preferible el método análogo utilizando ésteres (sec. 8-6*A*).

Los reactivos organocádmicos son menos reactivos que los correspondientes compuestos de litio o magnesio. Reaccionan con los cloruros de ácido, pero no lo hacen normalmente con aldehídos o cetonas. Por consiguiente, es posible preparar una cetona a partir de un halogenuro de ácido a través de la adición de sólo un mol de un compuesto organocádmico. La cetona, o el complejo metálico de cetona, no continúa reaccionando y puede aislarse.



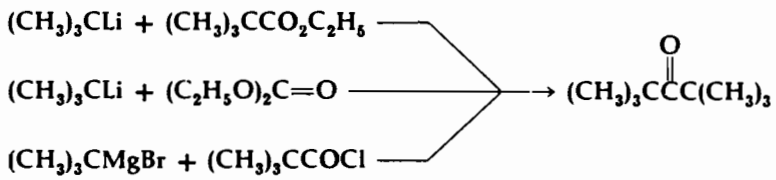
Dietilcadmio — **Cloruro de benzoílo** — **Propiofenona** (1-Fenil-1-propanona) **84 %**



Difenilcadmio — **Cloruro de ciclobutilcarbonilo** — **Ciclobutil fenil cetona** **40 %**

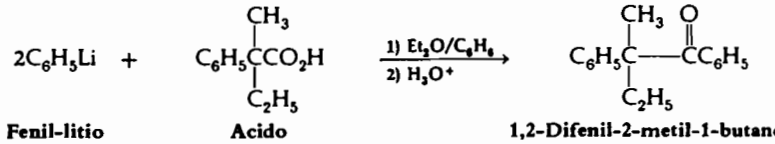
Los compuestos organocádmicos se preparan normalmente por reacciones de intercambio entre el cloruro de cadmio y reactivos de Grignard (sec. 7-5*B*). Sólo los compuestos arilcádmicos y los alquilcádmicos primarios son suficientemente estables para utilizarse en síntesis.

PROBLEMA 8-31 **La hexametilacetona (2,2,4,4-tetrametil-3-pentanona) puede prepararse con buen rendimiento a partir de reactivos organometálicos y ésteres o halogenuros de acilo. ¿Por qué la reacción se detiene en la cetona en vez de continuar hasta el alcohol terciario?**

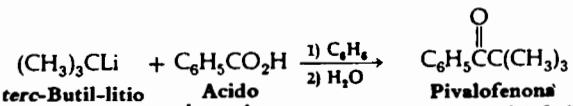


C. Reacciones con ácidos carboxílicos

Las reacciones de los ácidos carboxílicos con reactivos organometálicos conducen rápidamente a sales de ácido carboxílico. Cuando el compuesto organometálico es un reactivo de Grignard, la reacción se detiene normalmente en este punto. No obstante, los compuestos organolíticos se adicionan al carboxilato de litio dando aductos que sé convierten en cetonas por hidrólisis posterior. Esta secuencia es valiosa al ser virtualmente la única que proporciona un método para la conversión directa del grupo carbonilo de un ácido carboxílico en el de una cetona.



Fenil-litio — **Acido 2-fenil-2-metilbutanoico** — **1,2-Difenil-2-metil-1-butanona**



***terc*-Butil-litio** — **Acido benzoico** — **Pivalofenona** (2,2-Dimetil-1-fenil-1-propanona) **67 %**

El mecanismo de la reacción se parece al que se propuso para la formación de cetonas a partir de nitrilos y reactivos organometálicos (sec. 7-9*A*). El aducto originado en la reacción entre la sal del ácido carboxílico y el reactivo organolítico es estable en el medio de reacción. La posterior adición de agua hidroliza el aducto con producción de una cetona, al tiempo que destruye el compuesto organolítico no reaccionado.

$$R'Li + RCO_2H \longrightarrow RCO_2^-Li^+ + RH$$

$$RCO_2^-Li^+ + R'Li \rightleftharpoons R{-}C(O^-Li^+)(O^-Li^+){-}R' \xrightarrow{H_3O^+} R{-}C(OH)(OH){-}R' \xrightleftharpoons{-H_2O} R{-}C(=O){-}R'$$

gem-Diol inestable

PROBLEMA 8-32 **El método habitual para la preparación de un ácido carboxílico a partir de un reactivo de Grignard consiste en adicionar el reactivo sobre CO_2 sólido (hielo seco). Otra técnica consiste en burbujear CO_2 gaseoso a través de la disolución de reactivo de Grignard. Este último método conduce a una cantidad significativa de alcohol como producto. Explique esta reacción no deseada.**

PROBLEMA 8-33 **Sugiera un procedimiento para la síntesis de cada uno de los siguientes compuestos, utilizando un reactivo organometálico y cualquier otro compuesto preciso. Incluya un método para la preparación del reactivo organometálico.**

a 3-Pentanol

b Benzofenona (difenil cetona)

c 4-Etil-1,4-hexanodiol

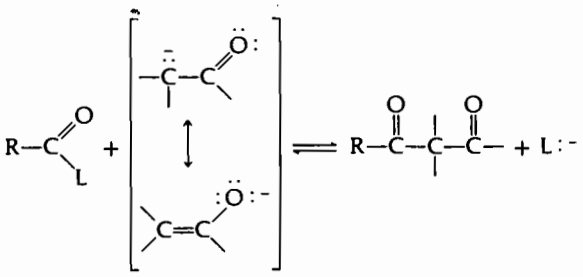
d 5-(2,2-Dimetilpropil)-5-nonanol

8-7 ACILACION DE ANIONES ENOLATO. REACCION DE CLAISEN

Hemos visto hasta ahora que las reacciones de los ácidos carboxílicos y sus derivados implican la transferencia de un grupo acilo de un átomo a otro. La reacción de un cloruro de acilo con una amina es la transferencia de un grupo acilo desde un átomo de cloro a un átomo de nitrógeno (sec. 8-4). La transesterificación es la transferencia de un grupo acilo desde un grupo alcoxilo a otro (sección 8-3). También sabemos que puede transferirse un grupo acilo a un hidruro (sec. 8-5) y a átomos de carbono de compuestos organometálicos (sección 8-6). No obstante, en estos dos últimos casos a menudo no se aíslan los productos de acilación, ya que éstos experimentan reacciones posteriores.

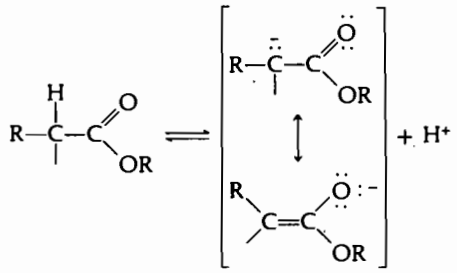
Encontramos en el capítulo 7 una serie muy importante de transformaciones conocidas como reacciones aldólicas (sec. 7-7). En estas reacciones intervienen aniones enolato actuando como nucleófilos que se adicionan a grupos carbonilo. Con los ésteres y algunos otros derivados de los ácidos carboxílicos tiene lugar

una familia de reacciones similar. Estas transformaciones, conocidas como *reacciones de Claisen*, forman nuevos enlaces carbono-carbono mediante la acilación de aniones enolato.

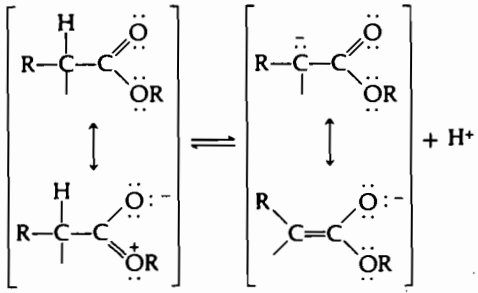


A. El átomo de hidrógeno en α

Los átomos de hidrógeno en α de los ésteres (y otros derivados de los ácidos carboxílicos) muestran una acidez incrementada, del mismo modo que los de los aldehídos y cetonas (sec. 7-6*A*). Atribuimos de nuevo esta acidez a la estabilización de la base conjugada por deslocalización de la carga negativa hacia el grupo carbonilo. *Los ésteres pueden formar aniones enolato estabilizados por resonancia.*



Los ésteres son menos ácidos que los aldehídos y las cetonas. Los valores de pK_a de la mayoría de ésteres comunes son cercanos a 25 (tabla 6-1). La resonancia proporciona una explicación para estas diferencias. Podemos dibujar estructuras resonantes que implican una cierta estabilización para el éster neutro, así como para su base conjugada. En los aldehídos y cetonas, sólo tiene lugar una estabilización similar en la base conjugada.

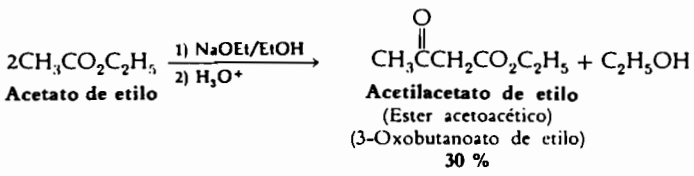


PROBLEMA 8-34 **Suponiendo arbitrariamente que los aniones enolato de los ésteres y las cetonas (o aldehídos) posean energías similares, dibuje diagramas de niveles de energía para mostrar que el átomo de hidrógeno en α de un éster es menos ácido que el átomo de hidrógeno en α de una cetona (o aldehído).**

PROBLEMA 8-35 **Los átomos de hidrógeno en α de las amidas poseen valores de pK_a cercanos a 30. Justifique la menor acidez de estos átomos de hidrógeno en comparación con los átomos de hidrógeno en α de los ésteres.**

B. La reacción de condensación de Claisen

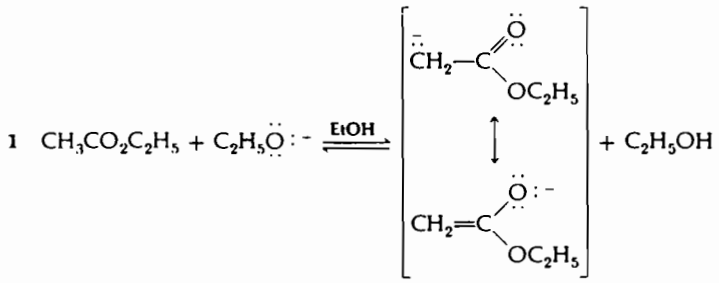
Cuando un éster que posee átomos de hidrógeno en α se trata con una base fuerte (generalmente el alcóxido del alcohol constituyente del éster), se forma un β-*cetoéster*. El producto se origina de la combinación de dos moléculas de éster. Por analogía con la reacción aldólica, se habla de este proceso como de una condensación, dado que se libera una molécula pequeña (un alcohol en este caso).

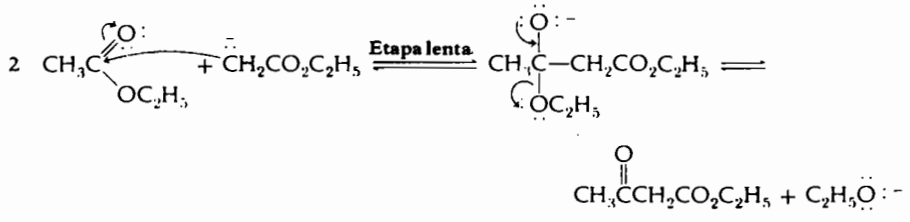


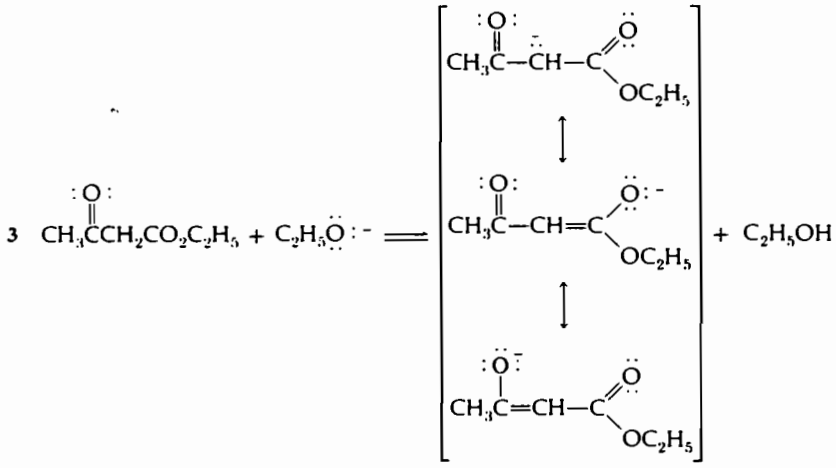
Acetato de etilo

Acetilacetato de etilo
(Ester acetoacético)
(3-Oxobutanoato de etilo)
30 %

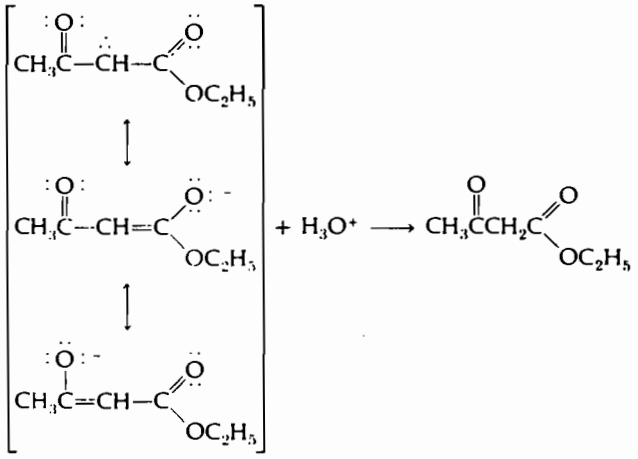
En la reacción de Claisen tienen lugar una serie de equilibrios. Es interesante ver que la formación del nuevo enlace carbono-carbono no es termodinámicamente favorable. Examinemos los pasos implicados en la secuencia para ver por qué se forma el producto.







La formación del anión enolato del éster es un equilibrio desfavorable, ya que el alcóxido es una base más débil que el enolato. Para la acilación (paso 2) se predice una constante de equilibrio cercana a 1. Sin embargo, el último paso posee una constante de equilibrio favorable porque el β-cetoéster es la molécula más ácida de la secuencia. El producto es en realidad el anión enolato del β-cetoéster. *El equilibrio de la reacción se desplaza hacia el producto por la estabilidad relativamente favorable del anión enolato final.* En la práctica, se recupera el β-cetoéster neutro por acidificación de la mezcla de reacción.



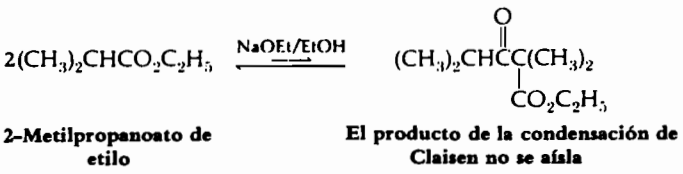
PROBLEMA 8-36 | **Justifique el hecho de que el β-cetoéster sea el ácido más fuerte de la secuencia de la reacción de Claisen.**

PROBLEMA 8-37 | **Indique de qué manera los siguientes resultados experimentales dan soporte al mecanismo propuesto para la reacción de Claisen de los ésteres:**

a Cuando se trata el 2-fenilpropanoato de metilo con metóxido potásico en metanol, el éster se racemiza más rápidamente de lo que tiene lugar la condensación.

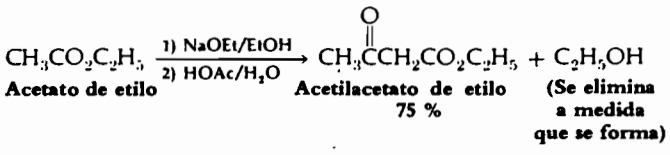
b Cuando el acetato de etilo reacciona con etóxido sódico en etanol-OD, el deuterio se acumula en el acetato de etilo más rápidamente de lo que tiene lugar la condensación de Claisen.

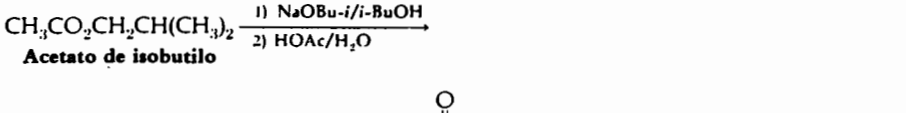
La importancia de la formación de un anión enolato final se ilustra por el hecho de que el 2-metilpropanoato de etilo no experimente la condensación de Claisen si se utiliza como base etóxido sódico en etanol. El éster posee tan sólo un átomo de hidrógeno en α. La acilación de una molécula mediante otra conduce a un β-cetoéster sin ningún átomo de hidrógeno situado entre los dos grupos carbonilo. En las condiciones de reacción no puede formarse un anión enolato final, de manera que el equilibrio favorece los productos de partida.

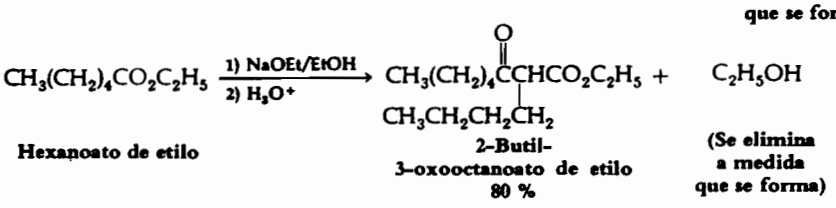


C. Ambito de aplicabilidad de la reacción de Claisen

Independientemente del bajo rendimiento señalado para la condensación del acetato de etilo, la reacción de Claisen es un procedimiento sintético muy utilizado. Un método empleado para mejorar el rendimiento consiste en desplazar el equilibrio por eliminación del alcohol formado mediante destilación. Utilizando esta técnica, puede obtenerse el acetilacetato de etilo con un rendimiento cercano al 75 por 100.

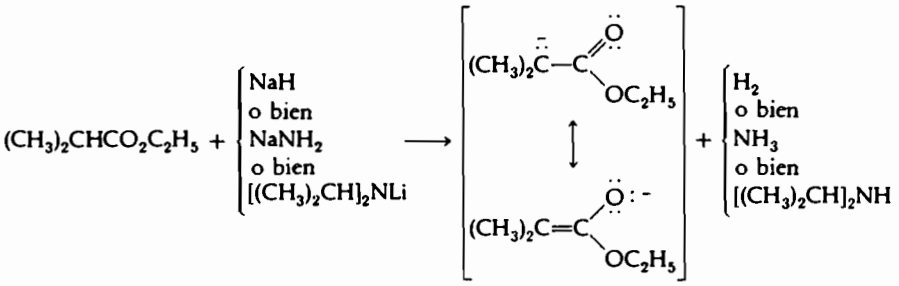


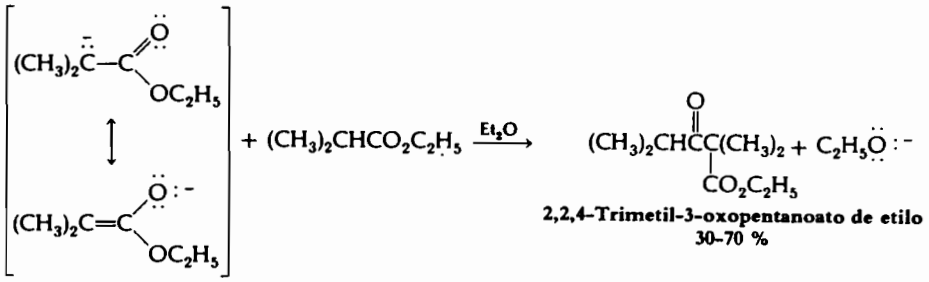




PROBLEMA 8-38 **¿Por qué el alcóxido que se utiliza como base en la condensación de Claisen es normalmente la base conjugada de la porción alcohólica del éster? Es decir, ¿por qué se utiliza metóxido con los ésteres metílicos, etóxido con los ésteres etílicos, etc.?**

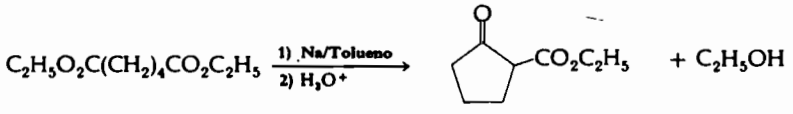
Otro método para aumentar los rendimientos en las reacciones de condensación de ésteres consiste en emplear una base suficientemente fuerte para que el primer paso de la reacción sea esencialmente irreversible. Se han utilizado bases como el hidruro sódico, el amiduro sódico (sodamida) y el diisopropilamiduro de litio (LDA), es decir, las bases conjugadas del hidrógeno, amoniaco y diisopropilamina. Esta técnica permite la obtención de productos con rendimientos adecuados, incluso en la autocondensación del 2-metilpropanoato de etilo.





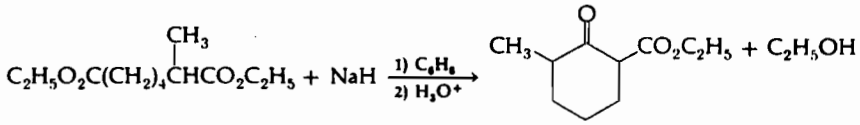
2,2,4-Trimetil-3-oxopentanoato de etilo
30-70 %

Los diésteres son capaces a menudo de experimentar una condensación intramolecular. La formación de β-cetoésteres cíclicos, conocida como *reacción de Dieckmann*, resulta útil en la formación de anillos de cinco y seis miembros.



Adipato de dietilo
(Hexanodioato de dietilo)

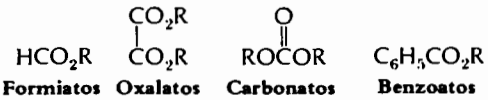
2-Etoxicarbonilciclopentanona
81 %



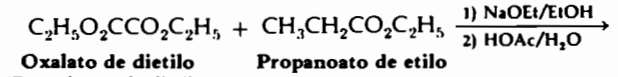
α-Metilpimelato de dietilo
(2-Metilheptanodioato de dietilo)

2-Etoxicarbonil-6-metilciclohexanona
90 %

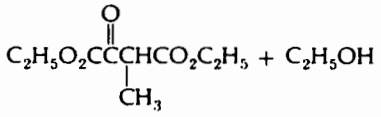
Los intentos de llevar a cabo reacciones mixtas (cruzadas) de Claisen utilizando dos ésteres diferentes conducen con frecuencia a mezclas de todos los productos de condensación posibles. Sin embargo, si uno de los ésteres no posee átomos de hidrógeno en α, no puede actuar como nucleófilo y la condensación mixta puede ser sintéticamente útil. Los formiatos, oxalatos, carbonatos y benzoatos son electrófilos comúnmente utilizados en esta metodología.



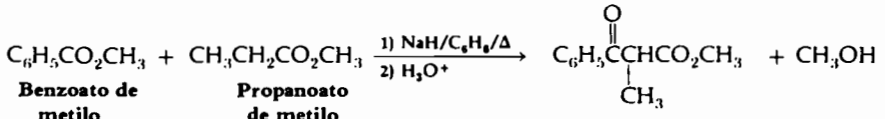
Formiatos **Oxalatos** **Carbonatos** **Benzoatos**



Oxalato de dietilo (Etanodioato de dietilo) **Propanoato de etilo**

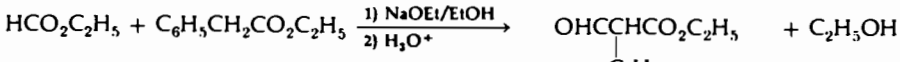


3-Metil-2-oxobutanodioato de dietilo
70 %



Benzoato de metilo **Propanoato de metilo**

3-Fenil-2-metil-3-oxopropanoato de metilo
56 %



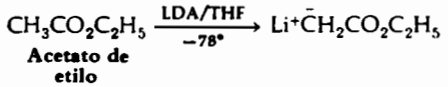
Formiato de etilo **Fenilacetato de etilo**

2-Fenil-2-formilacetato de etilo
90 %

PROBLEMA 8-39 **Dibuje las fórmulas estructurales y dé nombres para todos los productos de condensación esperados de la reacción del propanoato de etilo con el butanoato de etilo en etóxido sódico-etanol, seguida de adición de ácido diluido.**

PROBLEMA 8-40 **Una técnica experimental para minimizar la autocondensación del componente enolato en la reacción mixta de Claisen consiste en utilizar una base fuerte. ¿Cuál es el fundamento de este método?**

La formación del enolato del éster en un paso inicial separado de la secuencia de reacción es otro método para la obtención del producto de una reacción mixta de Claisen. Se utiliza normalmente una base fuerte, como el diisopropilamiduro de litio, y en algunos casos se aísla realmente el enolato. En este método, para la preparación de β-cetoésteres, el fragmento acilo se introduce frecuentemente en forma de cloruro de ácido.



Acetato de etilo

$$CH_3CH_2COCl + Li^+CH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[2)\ HCl/H_2O]{1)\ THF} CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CO_2C_2H_5$$

Cloruro de propanoílo — 3-Oxopentanoato de etilo, 60 %

$$(CH_3)_2CHCO_2C_2H_5 \xrightarrow[2)\ C_6H_5COCl]{1)\ (C_6H_5)_3CNa/Et_2O} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}C(CH_3)_2(CO_2C_2H_5)$$

2-Metilpropanoato de etilo — 2,2-Dimetil-3-fenil-3-oxopropanoato de etilo, 79 %

La comparación entre la acidez de los distintos átomos de hidrógeno en α permite la obtención de buenos rendimientos en reacciones de condensación entre ésteres y cetonas. Los átomos de hidrógeno en α de las cetonas son normalmente más ácidos que los de los ésteres (sec. 8-7*A*). Al tratar con base una mezcla de una cetona enolizable y un éster enolizable, el enolato de la cetona está favorecido en el equilibrio ácido-base y es el nucleófilo que predomina en la mezcla de reacción. La sustitución sobre el grupo carbonilo del éster produce una 1,3-dicetona (una β-dicetona), el más ácido de los cuatro posibles productos que pueden formarse a partir de los reactivos.

$$CH_3CO_2C_2H_5 + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ NaH/Et_2O} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

Acetato de etilo — Acetona — 2,4-Pentanodiona, 85 %

PROBLEMA 8-41

La acilación catalizada por ácido de cetonas, si bien no es un método tan común como la reacción en medio básico, puede resultar un proceso sintético de utilidad. Aparentemente, la reacción transcurre a través del enol de la cetona. Proponga un mecanismo para la reacción de la acetona con el anhídrido acético en presencia de BF_3, un ácido de Lewis.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ BF_3} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3$$

PROBLEMA 8-42

Escriba las ecuaciones químicas correspondientes a las reacciones que tienen lugar cuando se trata cada uno de los siguientes compuestos con etóxido sódico en etanol, añadiendo ácido diluido en el tratamiento del crudo de reacción.

a 2-Metilpentanoato de etilo

b 3-Metilpentanoato de etilo

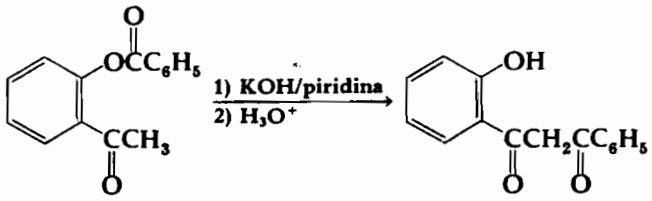
c 2-Metilciclohexanona y formiato de etilo

d Acetofenona y 2-metilpropanoato de etilo

e Ciclobutilacetato de etilo y carbonato de dietilo

f 2-Metilheptanodioato de dietilo

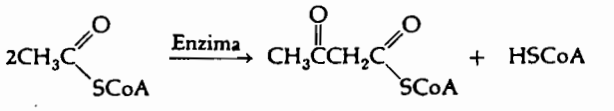
PROBLEMA 8-43 **Proponga un mecanismo para la siguiente reacción:**



D. Enoles de éster en procesos biológicos

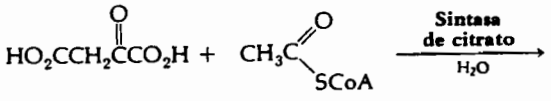
Muchos procesos biológicos importantes implican la formación de nuevos enlaces en el átomo de carbono en α de un éster. En la mayoría de los casos, el nucleófilo deriva de un tioéster de la coenzima A (sec. 8-3*D*). Si bien los protones en α de los tioésteres son más ácidos que los de los ésteres normales, los sistemas biológicos no son suficientemente básicos para producir aniones enolato. Es más verosímil que una enzima catalice la formación de una forma enólica, reactiva, o colabore en la eliminación de un átomo de hidrógeno en α al mismo tiempo que se forma el nuevo enlace con el carbono.

El acetil coenzima A es un reactivo clave en la biosíntesis de terpenos (sección 11-5), esteroides (sec. 17-2) y ácidos grasos (sec. 17-1*B*). El primer paso en la construcción del esqueleto carbonado de estas importantes moléculas es una reacción semejante a una Claisen entre dos moléculas del tioéster, catalizada por un enzima.

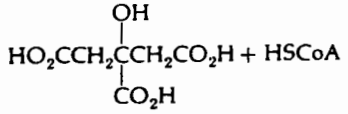


Acetil coenzima A — **Acetoacetil coenzima A** — **Coenzima A**

Otro ejemplo del papel de los enoles de tioéster se encuentra en el *ciclo del ácido tricarboxílico de Krebs* (sec. 15-5*B*). El nucleófilo deriva del acetil coenzima A y el electrófilo es un cetoácido, el oxalacético. La reacción es energéticamente favorable porque se pierde un buen grupo saliente, la coenzima A. El ácido cítrico y la coenzima A son los productos de este paso biológicamente importante de la respiración.

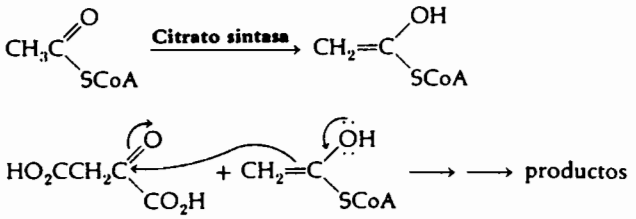


Acido oxalacético (Acido 2-oxobutanodioico) — **Acetil coenzima A**



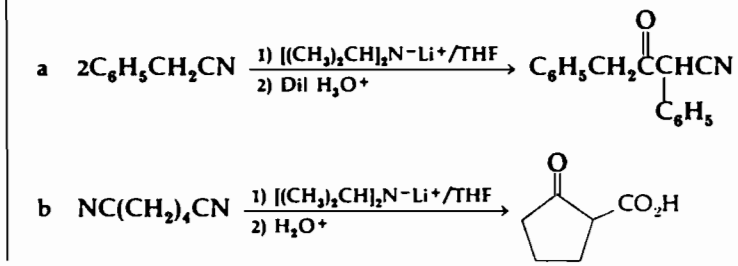
Acido cítrico (Acido 3-carboxi-3-hidroxipentanodioico)

En el laboratorio, hubiéramos esperado que la condensación entre un éster y una cetona tuviera lugar entre la cetona como nucleófilo y el éster como electrófilo. En este paso del ciclo de Krebs, similar a una reacción aldólica, se cree que una enzima (la citrato sintasa) promueve la enolización del acetil coenzima A y su posterior reacción como nucleófilo.



PROBLEMA 8-44

Las siguientes síntesis están relacionadas con la reacción aldólica, pero en ellas se lleva a cabo una acilación, como la reacción de Claisen. Sugiera un mecanismo para una de estas reacciones de utilidad sintética.

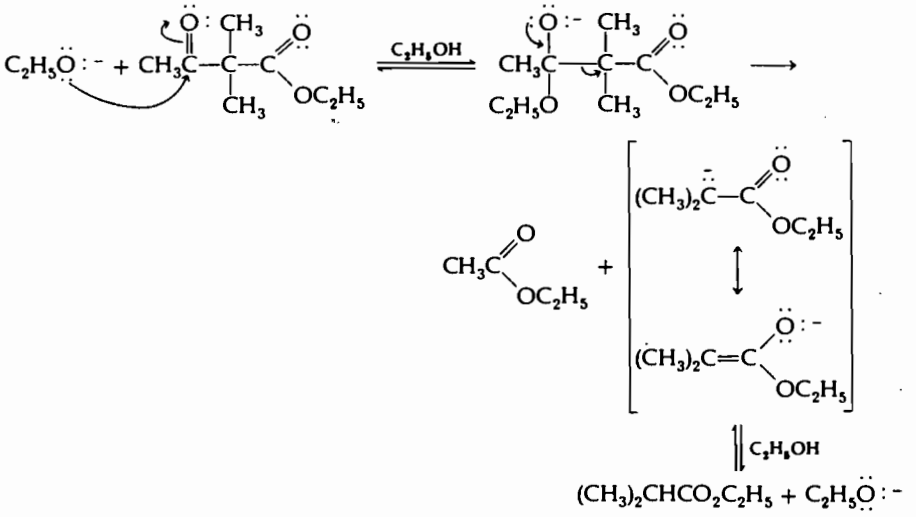


8-8 FRAGMENTACION DE COMPUESTOS β-DICARBONILICOS

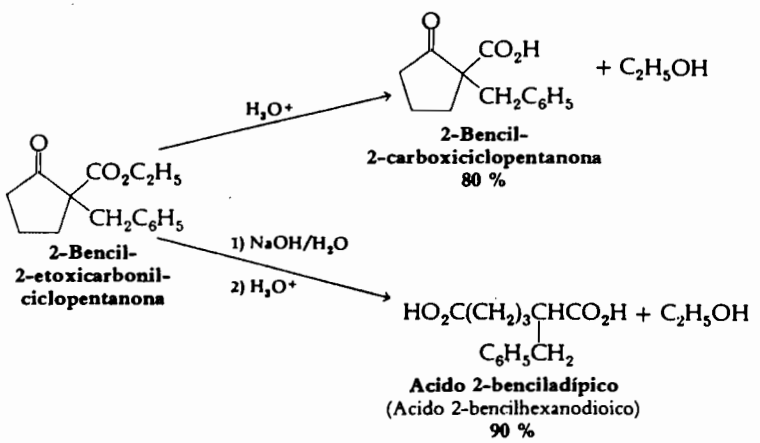
Los β-cetoésteres pueden experimentar un proceso de fragmentación que es esencialmente el inverso de la condensación de ésteres. La ruptura puede tener lugar cuando el equilibrio favorece más a los reactivos que a los productos. El proceso puede ser problemático durante una síntesis de Claisen, pero puede ser útil si el β-cetoéster se prepara por otra ruta. Una reacción de fragmentación muy relacionada es la descarboxilación de β-cetoácidos, en la que la pérdida de CO_2 produce una cetona.

A. Reacción de Claisen inversa

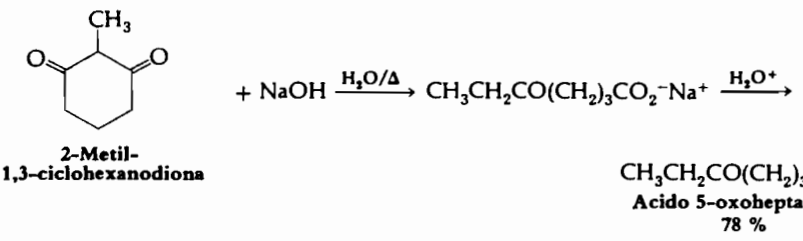
Hemos visto que un tipo de fuerza motriz para la reacción de condensación de ésteres es la formación del anión enolato del β-cetoéster producto de la reacción (sec. 8-7C). Cuando no se pueda formar este anión del producto, será la reacción inversa la que normalmente controle el proceso. El alcóxido desplazado en la formación del aducto inicial se adiciona de nuevo a este intermedio, conduciendo a la fragmentación y regeneración de los productos de partida.

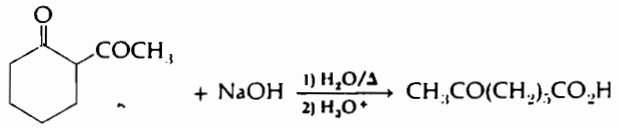


Cuando se trata un β-cetoéster con hidróxido sódico acuoso, puede tener lugar la hidrólisis del éster (saponificación) o la ruptura tipo Claisen inversa. Cuando el sustrato es cíclico, lo más común es la ruptura. En tales casos, la hidrólisis del éster se lleva a cabo mejor utilizando ácido diluido.



La fragmentación de las β-dicetonas tiene lugar de manera similar. En todas estas reacciones de fragmentación promovidas por hidróxido, la secuencia se ve favorecida por la formación de un anión carboxilato.





2-Acetilciclohexanona

Acido 7-oxooctanoico
64 %

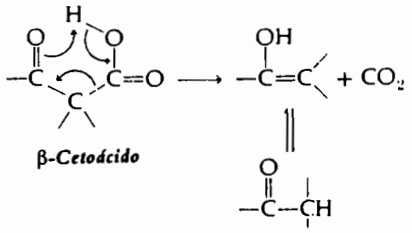
PROBLEMA 8-45

a Proponga un mecanismo para la fragmentación de la 2-acetilciclohexanona con hidróxido sódico para formar ácido 7-oxooctanoico.

b En esta reacción también se obtienen, con bajo rendimiento, ciclohexanona y ácido acético. Indique cómo pueden originarse estos productos.

B. Descarboxilación

La pérdida de dióxido de carbono a partir de un ácido carboxílico es un proceso exotérmico. Sin embargo, la mayoría de ácidos carboxílicos acíclicos simples no se descarboxilan, ni siquiera por calefacción. *La energía de activación* (sec. 6-5C) *es tan grande que la velocidad de reacción es despreciable.* No obstante, si existe un grupo carbonilo en la posición β respecto al grupo carboxilo, la descarboxilación ocurre con facilidad, simplemente por calefacción suave. La reacción es favorable porque se forma un enol a través de un mecanismo cíclico de seis eslabones.



β-*Cetoácido*

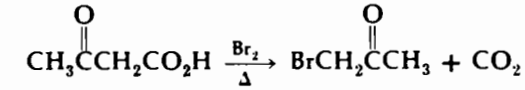
PROBLEMA 8-46

Utilice las energías promedio de enlace de la tabla 3-1 para calcular ΔH° para la reacción de descarboxilación.

$$RCO_2H \longrightarrow RH + CO_2$$

PROBLEMA 8-47

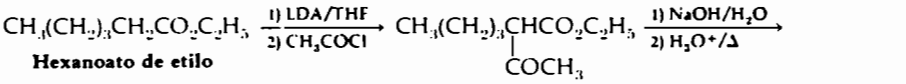
La descarboxilación del ácido acetoacético en presencia de bromo conduce a 1-bromo-2-propanona. Se demostró que la velocidad de descarboxilación no depende de la concentración de bromo y que la bromación observada no tiene lugar tras la formación de la cetona posible producto de la reacción (acetona). Comente el mecanismo general de descarboxilación en relación con estos resultados.



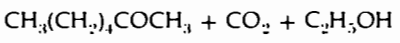
La descarboxilación de los β-cetoácidos o de los *gem*-diácidos (1,1-diácidos) es a menudo un método sintético útil para la eliminación de un átomo de carbono

terminal. Dado que los β-cetoésteres o los *gem*-diésteres son los precursores habituales de estos ácidos carboxílicos, la reacción de descarboxilación se utiliza normalmente tras una Claisen u otra reacción relacionada de condensación de enolatos. El éster participa en la formación del anión enolato, siendo después suprimido en un paso posterior de descarboxilación.

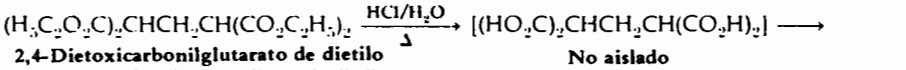
La hidrólisis catalizada por ácido y la descarboxilación pueden efectuarse sin aislamiento del ácido carboxílico. Si se efectúa una hidrólisis básica del éster, es necesaria la acidificación de la sal de ácido carboxílico antes de llevar a cabo la descarboxilación por calefacción.



Hexanoato de etilo

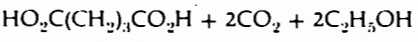


2-Heptanona
61 %

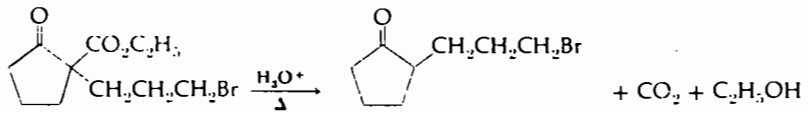


2,4-Dietoxicarbonilglutarato de dietilo
(2,4-Dietoxicarbonilpentanodioato de dietilo)

No aislado



Acido glutárico
(Acido pentanodioico)
80 %

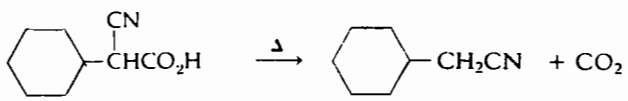


2-(3-Bromopropil)-2-etoxicarbonilciclopentanona

2-(3-Bromopropil) ciclopentanona
80 %

PROBLEMA 8-48 | **¿Por qué los β-cetoácidos se descarboxilan más fácilmente que los *gem*-diácidos (1,1-diácidos)? (Considere el intermedio enólico.)**

La descarboxilación no se limita a los ácidos carboxílicos con un grupo carbonilo en posición β. Cualquier grupo capaz de acomodar el par electrónico del enlace al grupo carboxilo es efectivo de cara a promover la pérdida de CO_2.



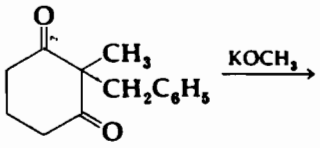
Acido 2-ciano-2-ciclohexiletanoico

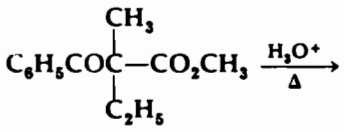
2-Ciclohexiletanonitrilo
91 %

PROBLEMA 8-49 | **Proponga un mecanismo para la descarboxilación del ácido 2-ciano-2-ciclohexiletanoico.**

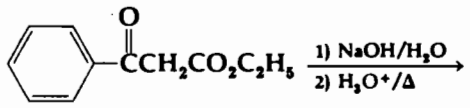
PROBLEMA 8-50 | **Dé un nombre y una fórmula estructural para el principal producto orgánico de cada una de las siguientes reacciones:**

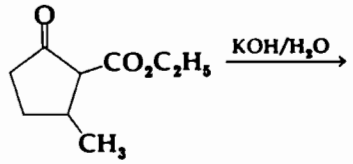
a $CH_3CH{=}CHCH{=}CHCH(CO_2H)_2 \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+}$

b  $\xrightarrow{KOCH_3}$

c  $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+}$

d $O_2NCH_2CO_2H \xrightarrow{\Delta}$

e  $\xrightarrow[2)\ H_3O^+/\Delta]{1)\ NaOH/H_2O}$

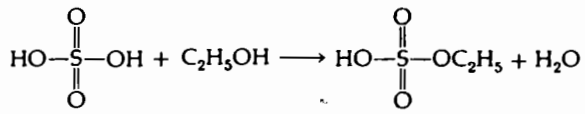
f  $\xrightarrow{KOH/H_2O}$

8-9 SUSTITUCION NUCLEOFILA SOBRE DERIVADOS DE LOS ACIDOS SULFURICO Y FOSFORICO

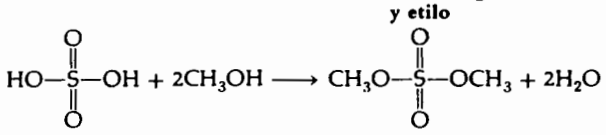
Los acidos fuertes sulfúrico y fosfórico forman derivados orgánicos que poseen muchas propiedades químicas similares a las de la familia de derivados de los ácidos carboxílicos. Sus átomos centrales, azufre y fósforo, difieren del carbono en el sentido que son capaces de acomodar más de ocho electrones en su capa electrónica externa. Esta capacidad de los átomos situados por debajo de la segunda fila de la tabla periódica para hacer uso de los orbitales atómicos *d* y superiores justifica una flexibilidad en el enlace mayor de la que hemos encontrado con los átomos de carbono.

A. Derivados del ácido sulfúrico

El ácido sulfúrico puede formar mono- y diésteres por reacción con alcoholes. El proceso es análogo a la esterificación de los ácidos carboxílicos, pero puede que no transcurra por el mismo mecanismo.

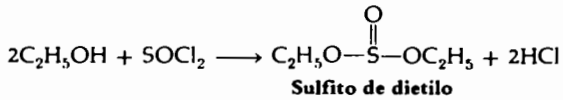


Acido sulfúrico Etanol Sulfato de hidrógeno y etilo

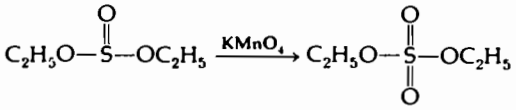


Metanol Sulfato de dimetilo

Otro método para la preparación de sulfatos de dialquilo consiste en la oxidación de los sulfitos de dialquilo correspondientes. Los sulfitos se preparan fácilmente a partir de cloruro de tionilo y alcoholes. Este método evita la eliminación competitiva de agua a partir del alcohol (sec. 10-5*A*), que tiene lugar a menudo durante la esterificación del ácido sulfúrico.

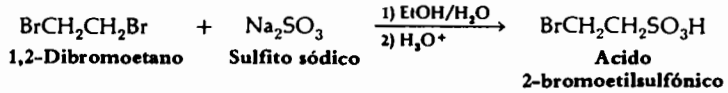


Sulfito de dietilo

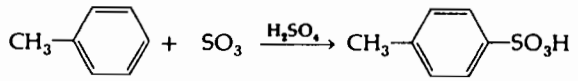


Sulfato de dietilo

La sustitución de uno de los grupos hidroxilo del ácido sulfúrico por un grupo alquilo o arilo proporciona un *ácido sulfónico*. El átomo de azufre de los ácidos sulfónicos se encuentra en un estado de oxidación inferior al del azufre de los sulfatos (sec. 1-6). Los ácidos alquilsulfónicos pueden prepararse mediante la reacción de iones sulfito con derivados halogenados (sec. 9-5), mientras que los ácidos arilsulfónicos se obtienen por sulfonación de compuestos aromáticos (sec. 13-4C).



1,2-Dibromoetano Sulfito sódico Acido 2-bromoetilsulfónico 80 %

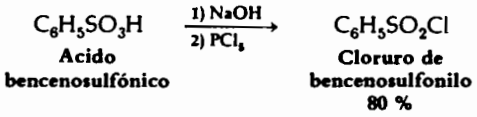


Tolueno Trióxido de azufre Acido *p*-toluenosulfónico 65 %

Los derivados de los ácidos sulfónicos son análogos a los que se originan a partir de los ácidos carboxílicos.

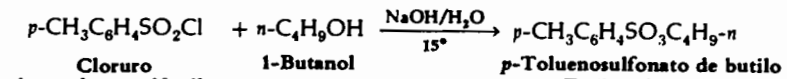
RCOOH, ácido carboxílico	RSO_2OH, ácido sulfónico
RCOCl, cloruro de acilo	RSO_2Cl, cloruro de sulfonilo
RCOOR', éster carboxílico	RSO_2OR', éster sulfónico
$RCONH_2$, carboxamida	RSO_2NH_2, sulfonamida

Al igual que ocurre entre los derivados de los ácidos carboxílicos, los *cloruros de sulfonilo* son los derivados más reactivos de los ácidos sulfónicos. Se preparan normalmente por reacción del ácido sulfónico con pentacloruro de fósforo o con cloruro de tionilo.



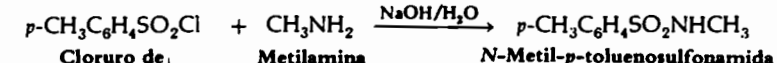
Acido bencenosulfónico → **Cloruro de bencenosulfonilo** (80 %)

Las reacciones de los cloruros de sulfonilo con alcoholes producen ésteres sulfónicos. Si el reactivo es el cloruro de *p*-toluenosulfonilo, el éster toluenosulfónico se denomina un *tosilato*. Veremos en el capítulo 9 que los tosilatos y otros ésteres sulfónicos son excelentes grupos salientes en la sustitución nucleófila.



Cloruro de *p*-toluenosulfonilo (Cloruro de tosilo) + **1-Butanol** → **p-Toluenosulfonato de butilo** (Tosilato de butilo) (54 %)

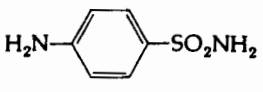
Los cloruros de sulfonilo reaccionan con el amoniaco o con aminas primarias y secundarias dando *sulfonamidas*. Las sulfonamidas se utilizan a menudo como derivados sólidos para la caracterización de aminas.



Cloruro de *p*-toluenosulfonilo + **Metilamina (p.eb. −6°)** → ***N*-Metil-*p*-toluenosulfonamida (p.f. 75°)** (90 %)

PROBLEMA 8-51 **La reacción del cloruro de bencenosulfonilo con aminas es un método clásico para distinguir entre las aminas primarias, secundarias y terciarias de bajo peso molecular (*el test de Hinsberg*). Las aminas primarias producen sulfonamidas que son solubles en base diluida. Las sulfonamidas de aminas secundarias no se disuelven en base. Las aminas terciarias no reaccionan con el cloruro de bencenosulfonilo. Justifique el curso del test de Hinsberg.**

Una sulfonamida muy interesante es la *p*-aminobencenosulfonamida, conocida comúnmente como *sulfanilamida*. La sulfanilamida fue uno de los primeros medicamentos conocidos como sulfamidas, y es efectiva frente a una amplia gama de infecciones bacterianas. Aunque la sulfanilamida ha sido sustituida por derivados más efectivos, se la considera como el primer «medicamento milagroso».



***p*-Aminobencenosulfonamida** (Sulfanilamida)

La sulfanilamida destruye las bacterias al interferir la síntesis del ácido fólico, un factor esencial. La parte central del ácido fólico es un fragmento de *p*-aminobenzamida. La sulfanilamida sustituye a la benzamida y forma un ácido fólico modificado que no es funcional en las bacterias.

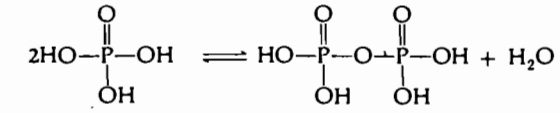


Acido fólico

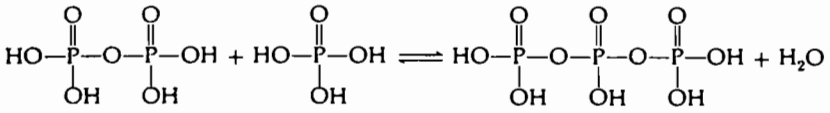
B. Derivados del ácido fosfórico

El ácido fosfórico ($pK_{a1} \approx 2$) es más débil que el ácido sulfúrico ($pK_{a1} \ll 0$) y algo más fuerte que los ácidos carboxílicos ($pK_a \approx 5$). Frecuentemente nos encontraremos con los ácidos fosfórico y sulfúrico como catalizadores en reacciones orgánicas.

El ácido fosfórico forma una serie de anhídridos poliméricos parecidos a los anhídridos de los ácidos carboxílicos. Los di- y trianhídridos son de particular interés, dado que intervienen en los procesos biológicos de transferencia energética.

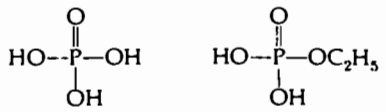


Acido fosfórico (Acido ortofosfórico) — **Acido difosfórico** (Acido pirofosfórico)

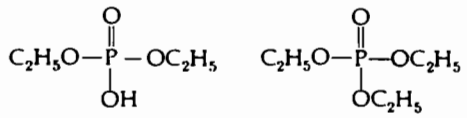


Acido trifosfórico (Acido polifosfórico)

El ácido fosfórico posee tres grupos hidroxilo susceptibles de experimentar sustitución, por lo que es capaz de formar mono-, di- y triésteres.



Acido fosfórico (Acido ortofosfórico) — **Fosfato de etilo**

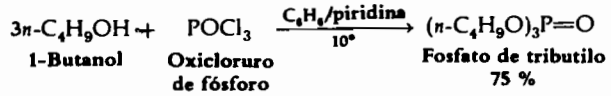


Fosfato de dietilo — **Fosfato de trietilo**

PROBLEMA 8-52 | **Justifique el hecho de que el fosfato de dietilo sea ácido.**

Los triésteres —fosfatos de trialquilo— se preparan fácilmente en el laboratorio a partir de oxicloruro de fósforo, el triscloruro de acilo del ácido fosfórico, y

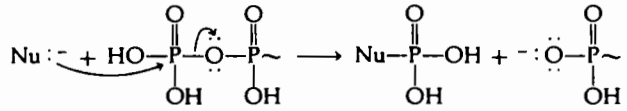
alcoholes. Los fosfatos de trialquilo son compuestos relativamente estables que se utilizan a menudo como disolventes en preparaciones de laboratorio.



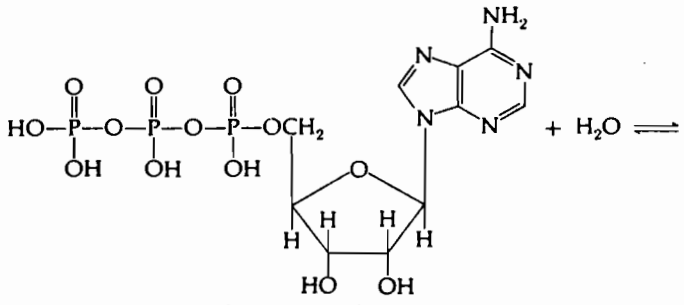
1-Butanol — Oxicloruro de fósforo — Fosfato de tributilo 75 %

PROBLEMA 8-53 **La ecuación química para la hidrólisis de un cloruro de fosforilo es, a simple vista, muy similar a la de la hidrólisis de un halogenuro de acilo. Sin embargo, cuando se hace reaccionar el cloruro de dimetilfosforilo**  **con agua enriquecida en ^{18}O, no tiene lugar intercambio entre los átomos de oxígeno del agua y el oxígeno del grupo fosforilo. Sugiera un mecanismo para la hidrólisis del cloruro de dimetilfosforilo, consistente con este resultado.**

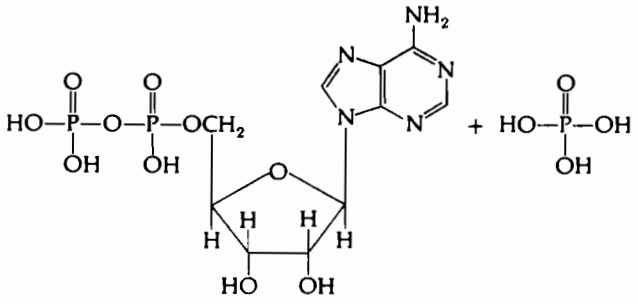
Más de un 3 por 100 de los materiales orgánicos constituyentes de la mayoría de los tejidos vivos son ésteres fosfóricos. Intervienen en prácticamente todos los aspectos de la función celular. Seguramente, una de sus reacciones más importantes es la *fosforilación*, el proceso mediante el cual se transfiere un grupo fosforilo de una molécula a otra. La secuencia es una sustitución nucleófila sobre fósforo.



Se habla a menudo del *trifosfato de adenosina* (ATP) como de un fosfato de «alta energía», lo que en términos bioquímicos significa que cuando el ATP



Trifosfato de adenosina (ATP)

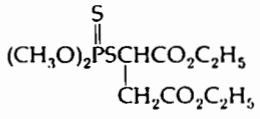


Difosfato de adenosina (ADP)

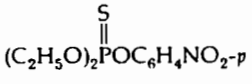
transfiere un grupo fosfato (fosforilación) a un aceptor apropiado (nucleófilo), se libera energía. *La ruptura de enlaces fosfato es un mecanismo importante de transferencia de energía en sistemas biológicos.*

La cantidad de energía liberada depende de la naturaleza del nucleófilo implicado en la fosforilación. Utilizando el agua como referencia, la hidrólisis del ATP (fosforilación del agua) produce *difosfato de adenosina* (ADP) y libera una energía de unas 7 kcal/mol (30 kJ/mol).

Muchos compuestos fosforados son tóxicos. El malatión y el paratión son insecticidas que contienen fósforo.

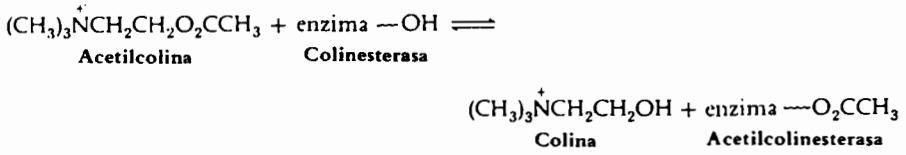


Malatión



Paratión

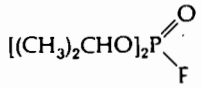
Los compuestos de este tipo actúan a menudo como venenos nerviosos porque desactivan de forma irreversible la enzima *colinesterasa*. En la neurotransmisión, un impulso nervioso libera al éster acetilcolina para que provoque una contracción muscular. La enzima colinesterasa hidroliza el éster, finalizando así el proceso. La hidrólisis es una transesterificación en la que el grupo acetilo es transferido a un grupo hidroxilo de la enzima.



Acetilcolina **Colinesterasa** **Colina** **Acetilcolinesterasa**

PROBLEMA 8-54 **Indique cómo podría formarse la acetilcolina a partir de colina y del acetilcoenzima A.**

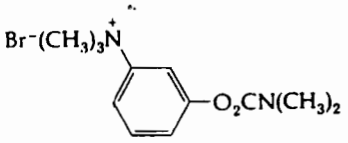
Un compuesto electrófilo fosforado puede ser el receptor de la colinesterasa, nucleófila. Una vez que la colinesterasa ha reaccionado con el compuesto fosforado, ya no puede actuar hidrolizando la acetilcolina. De esta manera, la contracción muscular prosigue, causando la muerte del animal. Un inhibidor muy potente de la colinesterasa es el fluorofosfato de diisopropilo (DFP).



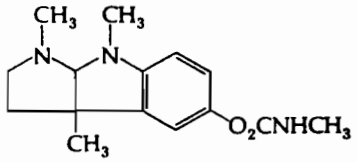
Fluorofosfato de diisopropilo

En ciertas condiciones cuidadosamente controladas, la inhibición de la colinesterasa puede ser de uso medicinal. Una situación en la que los receptores de acetilcolina no funcionen con eficacia se trata con fisostigmina o con bromuro de

neoestigmina. Estos medicamentos reaccionan con la colinesterasa, de manera que permanezca sin hidrolizarse una mayor concentración de acetilcolina para transmitir el impulso nervioso.



Bromuro de neoestigmina



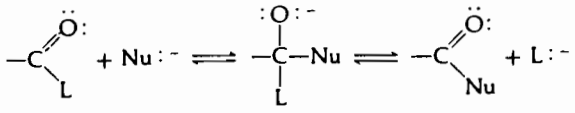
Fisostigmina

8-10 RESUMEN

A. Química de los derivados de los ácidos carboxílicos

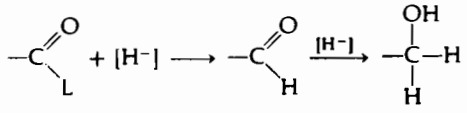
El concepto del grupo carbonilo polar proporciona la base para la comprensión de la química de los ácidos carboxílicos y sus derivados. Las reacciones se inician mediante la adición de un nucleófilo al átomo de carbono del grupo carbonilo, pero, a diferencia de lo que sucedía con los aldehídos y las cetonas, los compuestos de la familia de los ácidos carboxílicos experimentan sustitución nucleófila en vez de adición.

La sustitución tiene lugar porque los derivados de los ácidos carboxílicos contienen buenos grupos salientes potenciales. El aducto tetraédrico formado incialmente experimenta la marcha de un grupo saliente, regenerándose el doble enlace carbono-oxígeno. El proceso global es la acilación del nucleófilo.



Los nucleófilos son grupos salientes o pueden convertirse fácilmente en ellos. Así, muchas reacciones tienen lugar mediante la sustitución de un grupo saliente por otro. Estos cambios explican las interconversiones de los miembros de la familia de los ácidos carboxílicos (fig. 8-2).

En algunos casos, la sustitución se hace irreversible por una segunda adición del mismo nucleófilo. Las reacciones con los dadores de hidruro y con los reactivos organometálicos siguen este mecanismo en la formación de alcoholes.



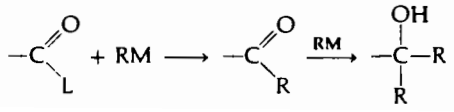
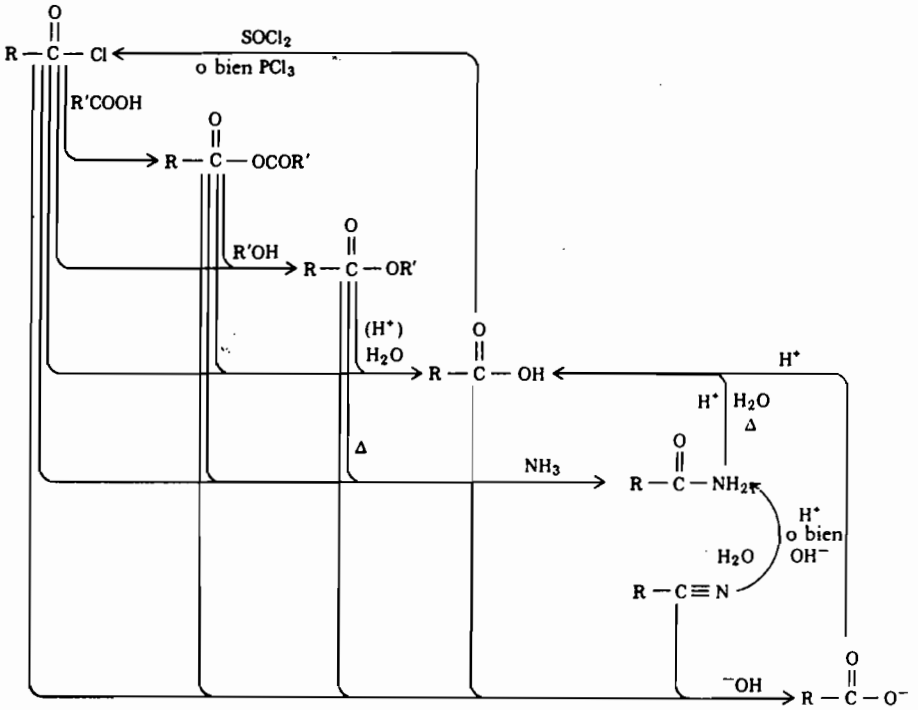
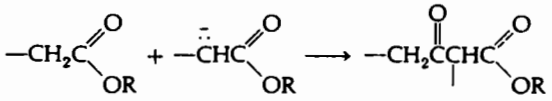


FIGURA 8-2

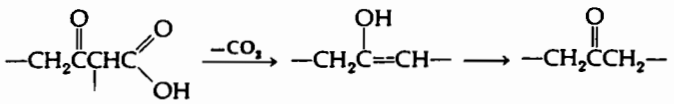


Interconversión entre los derivados carboxílicos (orden de reactividad decreciente de arriba abajo).

El grupo carbonilo de los derivados de los ácidos carboxílicos aumenta la acidez de los átomos de hidrógeno unidos al átomo de carbono adyacente. La eliminación de tales átomos de hidrógeno en α produce aniones enolato que son nucleófilos potenciales. La reacción de un anión enolato de éster con un segundo grupo éster es un importante camino sintético hacia los β-cetoésteres.



La descarboxilación de los β-cetoácidos (obtenidos a partir de β-cetoésteres) extiende la utilidad sintética de la reacción de acilación. La pérdida de dióxido de carbono transcurre a través de la formación de intermedios enólicos.

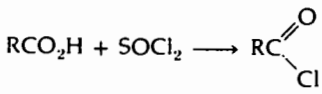


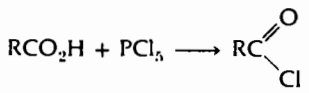
Los ácidos sulfúrico y fosfórico experimentan reacciones parecidas a las de los ácidos carboxílicos. Pueden prepararse derivados tipo éster, amida y halogenuro de acilo de estos ácidos y utilizarse como componentes de varios procesos orgánicos.

B. Reacciones de los derivados de los ácidos carboxílicos

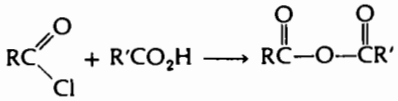
Formación de derivados de ácidos carboxílicos

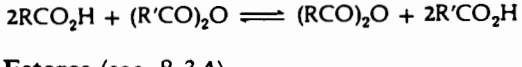
a Halogenuros de acilo (sec. 8-2*A*)





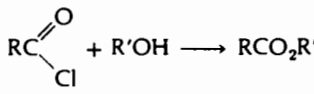
b Anhídridos (sec. 8-2*B*)

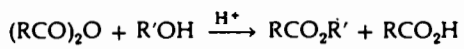




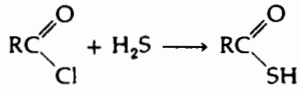
c Esteres (sec. 8-3*A*)



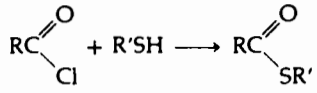




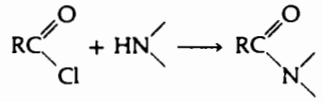
d Tioácidos (sec. 8-3*D*)

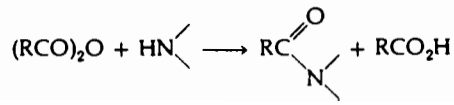


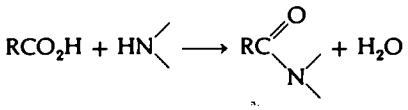
e Tioésteres (sec. 8-3*D*)



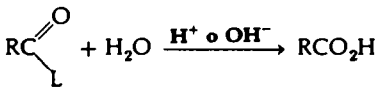
f Amidas (sec. 8-4)







Formación de ácidos carboxílicos a partir de derivados de ácidos carboxílicos (sec. 8-3*B*)



Formación de alcoholes

a Por adición de hidruro a partir de hidruros metálicos complejos (sec. 8-5*A*)

$$RCOCl + NaBH_4 \longrightarrow RCH_2OH$$

$$(RCO)_2O + LiAlH_4 \longrightarrow 2RCH_2OH$$

$$RCO_2R' + LiAlH_4 \longrightarrow RCH_2OH + R'OH$$

$$RCO_2H + LiAlH_4 \longrightarrow RCH_2OH$$

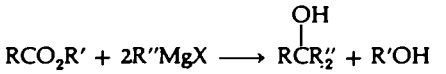
b Por adición de hidruro a partir del diborano (sec. 8-5*C*)

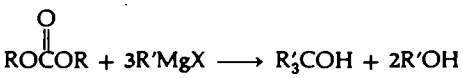
$$RCO_2R' + (BH_3)_2 \longrightarrow RCH_2OH + R'OH$$

$$RCO_2H + (BH_3)_2 \longrightarrow RCH_2OH$$

c Por adición de reactivos organometálicos (sec. 8-6*A*)

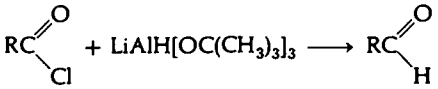
$$HCO_2R' + 2R''MgX \longrightarrow R''_2CHOH + R'OH$$



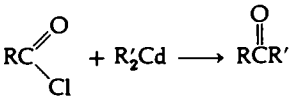


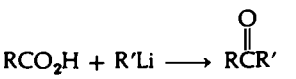
Formación de aldehídos y cetonas

a Por adición de hidruros impedidos (sec. 8-5*A*)

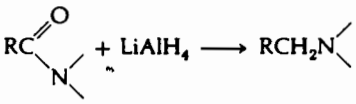


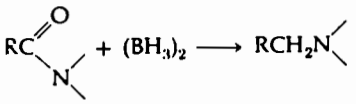
b Por adición de reactivos organometálicos (secs. 8-6*B*,*C*)



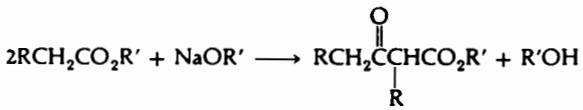


Formación de aminas (secs. 8-5*B*,*C*)

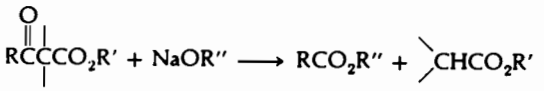


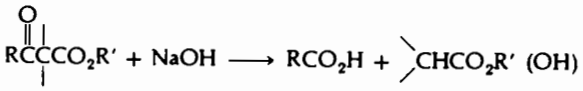


La reacción de condensación de ésteres (de Claisen) (secs. 8-7*B*,*C*)

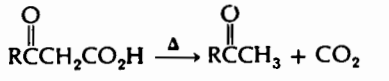


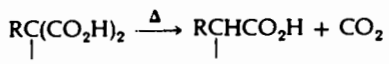
La reacción de Claisen inversa (sec. 8-8*A*)





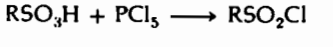
Descarboxilación (sec. 8-8*B*)

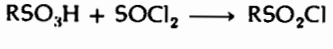


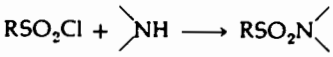


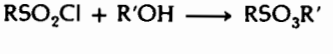
C. Reacciones de los ácidos sulfónicos y fosfóricos

Formación de derivados de ácido sulfónico (sec. 8-9*A*)









Formación de fosfatos de trialquilo (sec. 8-9*B*)



8-11 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

8-55 Prediga los principales productos orgánicos de cada una de las siguientes reacciones:

a $C_2H_5O_2CCO_2C_2H_5 + 2CH_3CO_2C_2H_5 \xrightarrow{NaOEt/EtOH}$

b $CH_3CO_2CH(C_6H_5)_2 + H_2O \xrightarrow{H_3O^+}$

c  $+ CH_3OH$ (exceso) $\xrightarrow{H^+}$

d $(CH_3)_2CHCH_2CO_2H + (CH_3)_2CHCH_2OH \xrightarrow{H^+}$

e $CH_2(CN)_2 + CH_3CH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow{NaOEt/EtOH}$

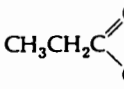
f $CH_3CH_2CO_2H + CH_3SH \xrightarrow{H^+}$

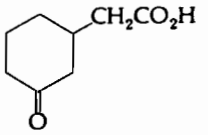
g $p\text{-}CH_3C_6H_4SO_2Cl + CH_3CHOHCH_2CH_3 \xrightarrow{\text{  }}$

h $C_6H_5CH_2CO_2CH_3 + HCO_2CH_3 \xrightarrow{NaOMe/MeOH}$

i $CH_3COCH_2CO_2C_2H_5 + NaBH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ C_2H_5OH/H_2O/OH^-}$

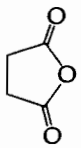
j $CH_2(CO_2C_2H_5)_2 + H_2O \xrightarrow{H^+}$

k  $+ C_2H_5NH_2 \longrightarrow$

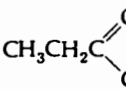
l  $+ NaBH_4$ (exceso) $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ H_2O/OH^-}$

m $(C_6H_5CO)_2O + NH_3 \longrightarrow$

n $CH_3O_2C(CH_2)_4CO_2CH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^+/\Delta]{1)\ NaOMe/MeOH}$

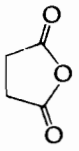
o  $+ CH_3NH_2 \longrightarrow$

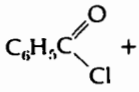
p $H_2NCH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCH_2CO_2H \xrightarrow{\Delta}$

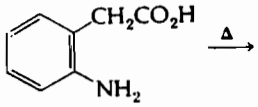
q  $+ H_2O \longrightarrow$

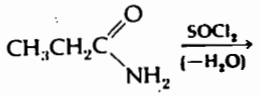
r $CH_3CH_2CH_2CH_2Li$ (2 moles) + CH_3CO_2H $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

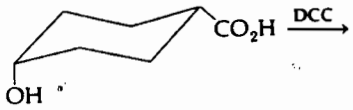
s $C_6H_5COCH_3$ + $C_6H_5CO_2C_2H_5$ $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ NaOEt/EtOH}$

t  + CH_3OH (1 mol) $\longrightarrow$

u  + $(C_6H_5)_2NH$ $\longrightarrow$

v 

w 

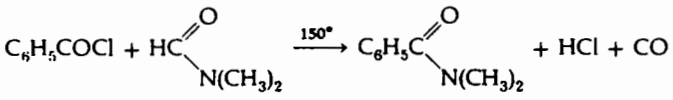
x 

y $CH_3(CH_2)_5CO_2C_2H_5$ + $C_6H_5CH_2OH$ (exceso) $\xrightarrow{H^+}$

z $(C_6H_5CO)_2O$ + $(CH_3)_2CHOH$ $\longrightarrow$

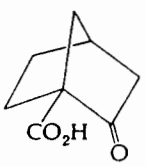
8-56 El método de *Schotten-Baumann* para la preparación de ésteres consiste en mezclar el cloruro de acilo y el alcohol en hidróxido sódico acuoso. Explique por qué los rendimientos tienden a ser más elevados cuando el éster formado es insoluble en agua.

8-57 Una interesante preparación de la *N,N*-dimetilbenzamida a partir del cloruro de benzoílo utiliza dimetilformamida como fuente de dimetilamina. Cuando la reacción se lleva a cabo a 150°, el rendimiento es excelente (> 97 %). Proponga un mecanismo para la reacción.

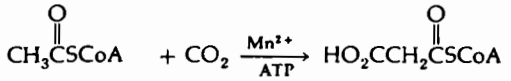


8-58 Proponga un mecanismo para la descarboxilación del ácido acetoacético (ácido 3-oxobutanoico) en hidróxido sódico acuoso.

8-59 Explique el hecho de que el siguiente β-cetoácido no se descarboxile por calefacción.

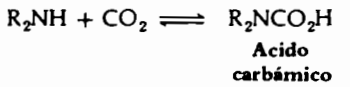


8–60 Uno de los pasos de la biosíntesis de los ácidos grasos es la conversión del acetilcoenzima A en malonilcoenzima A. El ATP aporta la energía y el Mn^{+2} es un cofactor (catalizador) del proceso. Proponga un mecanismo «químico orgánico» para esta importante reacción biológica.



Acetilcoenzima A **Malonilcoenzima A**

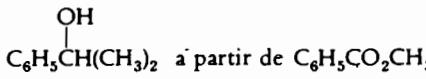
8–61 Los ácidos carbámicos son aductos de dióxido de carbono y aminas. Los reactivos y productos se equilibran muy rápidamente, por lo que a menudo es difícil aislar el ácido carbámico.

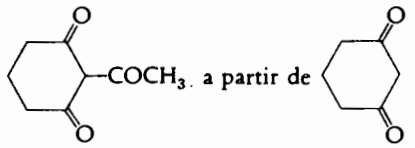


Acido carbámico

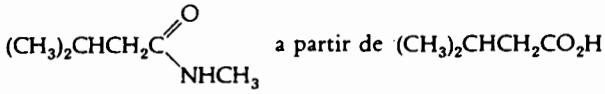
No obstante, las sales de los ácidos carbámicos no pierden CO_2 y son muy estables. Justifique la marcada diferencia entre la facilidad de descarboxilación del ácido carbámico y la de sus sales.

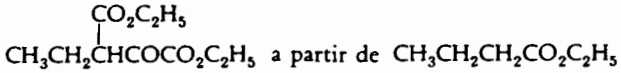
8–62 Cada uno de los siguientes compuestos puede prepararse a partir de los productos indicados y otros compuestos orgánicos que posean *uno o dos* átomos de carbono. No deben ser precisos más de cuatro pasos. Indique cada paso, incluyendo los disolventes y reactivos inorgánicos necesarios.

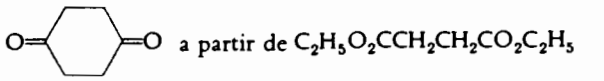
a 

b 

c $CH_3CHOHCH_2CH_2OH$ a partir de CH_3CO_2H

d 

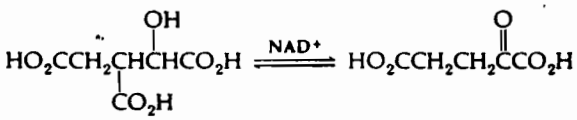
e 

f 

8–63 Los ésteres nítricos (nitratos) pueden formarse a partir de ácido nítrico y un alcohol. Los compuestos polinitrados se utilizan a menudo como explosivos. Sugiera un mecanismo para la formación de los explosivos nitroglicerina (trinitrato de glicerol) y tetranitrato de pentaeritritol (ver prob. 7-67).

8–64 Un estadio del ciclo Krebs (del ácido tricarboxílico) es la conversión del isocitrato en α-cetoglutarato. El proceso, conocido como *descarboxilación oxidativa*, implica la oxidación

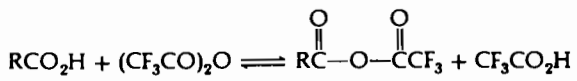
del grupo alcohol mediante NAD^+ (sec. 7-4C) y posterior descarboxilación. Escriba un modelo mecanístico para este proceso de importancia biológica.



Acido isocítrico **Acido α-cetoglutárico**

8-65 Dé una explicación para el hecho de que el isómero trans del 4-*terc*-butilciclohexanocarboxilato de etilo se hidrolice en base acuosa unas veinte veces más deprisa que el isómero cis.

8-66 El anhídrido trifluoroacético es un excelente catalizador para la esterificación de ciertos ácidos carboxílicos poco reactivos. La reacción parece implicar la formación inicial del anhídrido mixto.

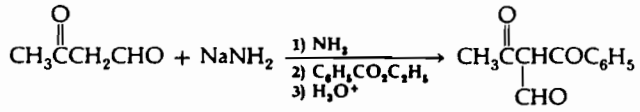


a Proponga un mecanismo para la formación del anhídrido mixto.

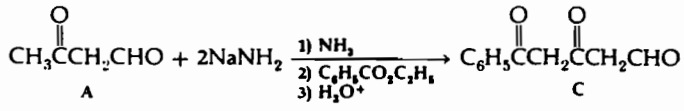
b Comente brevemente el papel del grupo trifluoroacetilo para aumentar la reactividad del ácido carboxílico frente a la esterificación.

8-67 El efecto catalítico de la piridina sobre la formación de ésteres a partir de fenoles y anhídridos transcurre aparentemente por una reacción inicial del anhídrido con la piridina y una posterior sustitución por parte del alcohol (fenol). Proponga un mecanismo para la preparación del acetato de fenilo por este método. (*Pista:* Ver el modo de acción de la DCC en la sec. 8-4.)

8-68 Cuando se trata **A** con un equivalente de $NaNH_2$, adicionando luego un equivalente de benzoato de etilo, el producto es **B**. No obstante, si se utilizan dos equivalentes de base, el producto es **C**. Justifique la diferencia entre las dos reacciones.



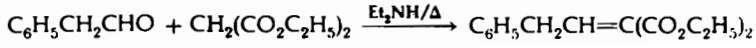
A **B**



A **C**

8-69 Las siguientes reacciones, aunque poseen una utilidad sintética limitada en los laboratorios modernos, son de interés histórico en el desarrollo de la síntesis orgánica. Comente los aspectos mecanísticos de cada transformación.

a La condensación de Knoevenagel:



b La reacción de Perkin:

$$C_6H_5CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ CH_3CO_2^-K^+/180^\circ} C_6H_5CH{=}CHCO_2H + CH_3CO_2H$$

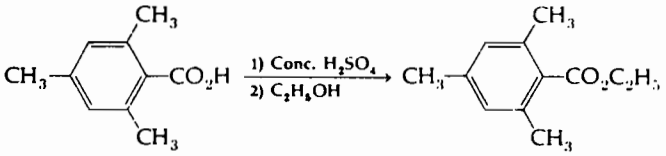
c La condensación de Stobbe:

$$C_2H_5O_2CCH_2CH_2CO_2C_2H_5 + (C_6H_5)_2C{=}O \xrightarrow[3)\ H_3O^+]{1)\ (CH_3)_3CO^-K^+/(CH_3)_3COH;\ 2)\ \Delta} (C_6H_5)_2C{=}\underset{\displaystyle CH_2CO_2H}{\overset{\displaystyle |}{C}}CO_2C_2H_5$$

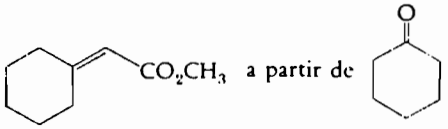
8-70

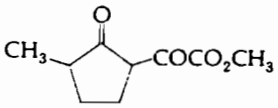
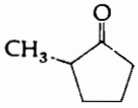
a Un posible mecanismo en dos pasos para la sustitución nucleófila sobre un grupo carbonilo implica la marcha del grupo saliente con sus electrones enlazantes, seguida de la adición del nucleófilo al átomo de carbono del carbonilo. Escriba este mecanismo para la conversión catalizada por ácido del ácido benzoico en benzoato de etilo.

b Este mecanismo poco usual se ha propuesto para la conversión del ácido 2,4,6-trimetilbenzoico (ácido mesitoico) en su éster etílico. Dé una explicación para este ejemplo especial de esterificación.



8-71 Sugiera una síntesis para cada uno de los compuestos siguientes, utilizando los productos de partida indicados. Puede utilizar otros compuestos orgánicos de uno o dos átomos de carbono y cualquier reactivo inorgánico. Indique cada paso sintético.

a  a partir de

b  a partir de 

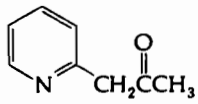
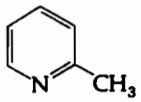
c $(CH_3CO)_3CH$ a partir de CH_3COCH_3

d $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3C{=}CHC_6H_5}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}}CH_2CH_3$ a partir de $(CH_3CH_2)_2CO$ y C_6H_5CHO

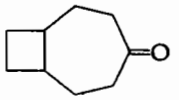
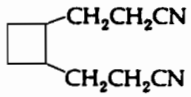
e $CH_3\underset{\displaystyle CH_3CH_2CH}{\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}}{=}CHCO_2H$ a partir de CH_3CH_2CHO

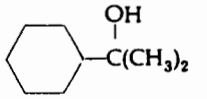
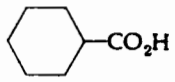
f $CH_3\underset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_2OH$ a partir de $CH_3CO_2C_2H_5$

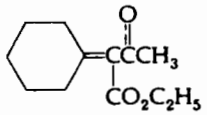
g $(CH_3)_2CHCOCH{=}CHCH_3$ a partir de $(CH_3)_2CHCN$

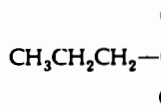
h  a partir de 

(*Pista:* los hidrógenos del CH_3 son ácidos. ¿Por qué?)

i  a partir de 

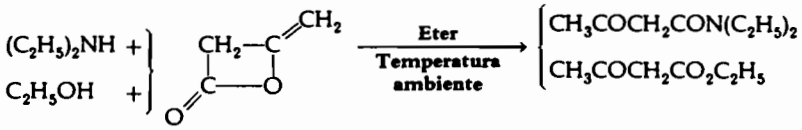
j  a partir de 

k  a partir de $H_3CO_2C(CH_2)_5CO_2CH_3$

l  a partir de $CH_3CH_2CH_2Br$, $(CH_3)_2CHBr$ y C_6H_5Br

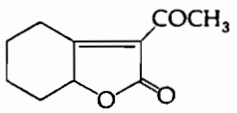
8-72

a El diceteno, el dímero del ceteno, es un útil reactivo para la introducción de grupos acetoacetilo. Proponga mecanismos para las siguientes reacciones, típicas del diceteno.

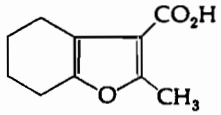


Diceteno

b Escriba un mecanismo para la siguiente reacción del diceteno.

2-Hidroxiciclohexanona + diceteno ⟶ 

c El producto del apartado **b**, por tratamiento con $HCl/HOAc/H_2O$, conduce al compuesto aromático que se muestra a continuación, más estable. Considerando pasos tales como enolización, hidrólisis de éster y deshidratación de aldol, sugiera un mecanismo para esta isomerización,



***8-73** Identifique el éster, $C_{10}H_{12}O_2$, que posee el siguiente espectro de RMN: 2,0 ppm (*s*, 3); 2,9 ppm (*t*, 2); 4,3 ppm (*t*, 2); 7,3 ppm (*s*, 5).

*8-74 Dos lactonas isómeras, $C_5H_8O_2$, muestran una absorción IR característica a 1780 cm^{-1} (5,8 μm). El espectro de RMN del isómero **A** posee singuletes a 1,1 y 2,2 ppm con una relación de áreas de 3 : 1. El isómero **B** posee singuletes a 1,2 y 4,0 ppm con relación de áreas de 3 : 1. Proponga estructuras para **A** y **B**.

*8-75 Un compuesto, $C_9H_{11}NO$, posee una absorción IR característica a 1680 cm^{-1} (5,9 μm) y el siguiente espectro de RMN: 2,8 ppm (*s*, 3), 2,9 ppm (*s*, 3), 6,7-7,7 ppm (*m*, 4), 9,7 ppm (*s*, 1). Cuando la muestra de RMN se agita con D_2O, el pico a 9,7 ppm desaparece.

a Identifique el compuesto.

b Indique cómo podría prepararse el compuesto a partir de *p*-bromotolueno.

9 SUSTITUCIONES NUCLEOFILAS SOBRE CARBONO SATURADO

9-1 EL MECANISMO DE REACCION

A. Posibilidades mecanísticas. B. Mecanismo S_N1. C. Mecanismo S_N2.

9-2 ESTEREOQUIMICA DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILA

A. Reacción S_N2. B. Reacción S_N1.

9-3 VARIABLES DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILA

A. El grupo saliente. B. El nucleófilo. C. El lugar de sustitución. D. Efectos de disolvente. E. S_N1 frente a S_N2.

9-4 AMBITO DE APLICABILIDAD DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILA

A. Combinaciones nucleófilo-sustrato. B. Reacciones competitivas. C. Participación de grupo vecino.

9-5 HALOGENURO COMO NUCLEOFILO. HALOGENOALCANOS

A. Halogenoalcanos a partir de alcoholes. B. Métodos alternativos para la preparación de halogenoalcanos. C. Hidrocarburos halogenados y medio ambiente.

9-6 OXIGENO Y AZUFRE COMO NUCLEOFILOS. ALCOHOLES, ETERES Y SULFUROS

A. Sustitución por agua. B. Sustitución por alcoholes. C. Sustitución por carboxilato. D. Sustitución por nucleófilos del azufre.

9-7 NITROGENO Y FOSFORO COMO NUCLEOFILOS. AMINAS

A. Sustitución por amoniaco y aminas. B. Sustitución por aminas terciarias. C. Otros nucleófilos nitrogenados. D. Sustitución por fósforo.

9-8 CARBONO COMO NUCLEOFILO

A. Aniones enolato. B. Nucleófilos ambidentados. C. Sustitución por cianuro y reactivos organometálicos.

9-9 HIDRURO COMO NUCLEOFILO

9-10 ADICIONES Y SUSTITUCIONES NUCLEOFILAS EN SÍNTESIS
A. Reacciones asequibles. B. Estrategia sintética.

9-11 RESUMEN
A. Química de la sustitución nucleófila. B. Reacciones de sustitución nucleófila.

9-12 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Los nucleófilos tienen la capacidad de formar enlaces con una gran variedad de sustratos orgánicos. En los dos capítulos precedentes se ha descrito la formación de nuevos enlaces con los átomos de carbono carbonílicos de diversos grupos carbonilo. Vimos que la naturaleza de los sustituyentes de un grupo carbonilo es la que determina si el curso de la reacción es una adición o una sustitución.

El átomo de carbono del grupo carbonilo es electrófilo e insaturado, por lo que resulta un receptor obvio para un nucleófilo. ¿Qué sucede, sin embargo, cuando un nucleófilo interacciona con un átomo de carbono saturado? ¿Existe un camino razonable para la sustitución de uno de los grupos enlazados al carbono saturado?

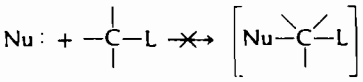
Veremos en este capítulo que la sustitución nucleófila sobre un átomo de carbono saturado tiene lugar, desde luego. Dos posibilidades mecanísticas permiten explicar la gran variedad de reacciones que encajan en esta clasificación. La comprensión de sus características amplía la base a partir de la cual puede aplicarse nuestro conocimiento de las reacciones nucleófilas a cuestiones sintéticas y mecanísticas.

La sustitución nucleófila sobre carbono saturado ha desempeñado un papel particularmente importante en el desarrollo de las teorías de los mecanismos de las reacciones orgánicas. Veremos de nuevo variables como nucleofilia, grupo saliente, estereoquímica, estabilidad de intermedios y medios de reacción que se utilizan para comprender la transformación química que está teniendo lugar.

9-1 EL MECANISMO DE REACCION

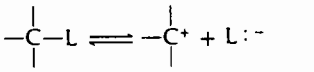
A. Posibilidades mecanísticas

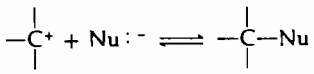
La sustitución nucleófila sobre un grupo carbonilo transcurre mediante la adición de un nucleófilo para formar un intermedio inestable del que marcha un grupo saliente (L) (sec. 8-*1A*). Podríamos imaginar que una adición análoga es también el primer paso en la sustitución nucleófila sobre un átomo de carbono saturado. Sin embargo, debemos concluir inmediatamente que la adición inicial del nucleófilo no es razonable en este caso, dado que el aducto que se originaría posee cinco enlaces formales unidos al átomo de carbono. Tal intermedio sería muy desfavorable desde el punto de vista energético.



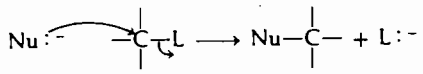
Muy desfavorable como intermedio

Una segunda posibilidad es que un grupo del sustrato (el grupo saliente) marche primero con sus electrones enlazantes. Se forma un intermedio carbocatiónico, sobre el que se adiciona el nucleófilo en un segundo paso. *El paso inicial es una disociación heterolítica.* Se cree que este proceso en dos pasos es el mecanismo de muchas reacciones de sustitución nucleófila.



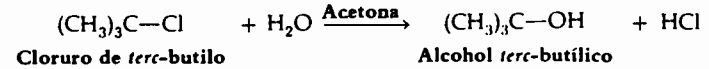


Otro mecanismo generalmente aceptado para la sustitución nucleófila sobre un átomo de carbono saturado representa el transcurso simultáneo de los procesos de formación del nuevo enlace por parte del nucleófilo y de ruptura del enlace con el grupo saliente. Esta alternativa mecanística difiere de la propuesta en primer lugar en que nunca se forma un intermedio. La formación de un nuevo enlace y la ruptura de un enlace preexistente tienen lugar en un único paso. Los procesos en que la formación y la ruptura de enlaces ocurren de forma aproximadamente simultánea se conocen como *reacciones concertadas.*



B. Mecanismo S_N1

La reacción del cloruro de *terc*-butilo con agua conduce rápidamente a alcohol *terc*-butílico. El producto es el resultado de la sustitución de cloruro por el grupo hidroxilo.



Cloruro de *terc*-butilo (2-Cloro-2-metilpropano) — **Alcohol *terc*-butílico** (2-Metil-2-propanol)

La velocidad de esta reacción de hidrólisis se ha estudiado cuidadosamente. En un típico experimento cinético (sec. 6-5*E*) se lleva a cabo la reacción del halogenoalcano con una pequeña cantidad de agua en un disolvente como acetona. La temperatura se controla cuidadosamente. El progreso de la reacción se sigue determinando la cantidad de HCl formado —una medida directa del cloruro de *terc*-butilo consumido—. Experimentos de esta clase muestran que la velocidad de reacción depende *solamente* de la concentración del cloruro de *terc*-butilo. El sustrato (cloruro de *terc*-butilo), *pero no así el nucleófilo* (agua), interviene en el paso que controla la velocidad y la reacción es de *primer orden* (sec. 6-5*E*).

Velocidad = $k_1[(CH_3)_3CCl]$

FIGURA 9-1

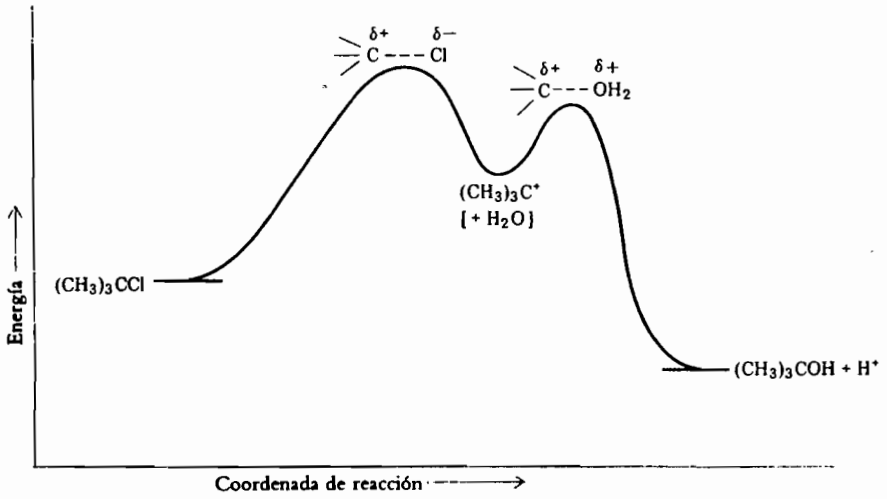


Diagrama de energía libre para la reacción S_N1 del cloruro de *terc*-butilo con agua, en donde se muestran las configuraciones propuestas para cada estado de transición.

El mecanismo se designa como S_N1: *sustitución, nucleófila, unimolecular.* De las dos posibilidades mecanísticas razonables que introdujimos inicialmente sólo la secuencia en dos pasos de disociación-adición es consistente con una designación S_N1.

$$(CH_3)_3C{-}Cl \xrightarrow[\text{velocidad}]{\text{Paso que controla la}} (CH_3)_3C^+ + :\ddot{Cl}:^-$$

$$(CH_3)_3C^+ + \ddot{O}H_2 \rightleftharpoons (CH_3)_3C\ddot{O}H_2 \rightleftharpoons (CH_3)_3COH + H^+$$

Las reacciones que transcurren mediante un mecanismo S_N1 se denominan reacciones S_N1. Podemos representar las relaciones energéticas que tienen lugar durante el curso de la hidrólisis del cloruro de *terc*-butilo (y otras reacciones S_N1) mediante un diagrama de perfil de energía (fig. 9-1). Al sobrepasar la primera barrera energética tiene lugar la ruptura del enlace carbono-cloro y la formación del carbocatión *terc*-butilo, inestable. La adición de agua a este intermedio es el segundo paso, más rápido, que conduce al producto. El primer estado de transición de esta reacción en dos pasos se representa mediante una disociación parcial del enlace del grupo saliente, y el segundo mediante una formación parcial del enlace con el nucleófilo.

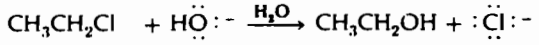
PROBLEMA 9-1 | **Explique el hecho de que la velocidad de reacción S_N1 de muchos derivados RX se vea retardada por la adición de X^-.**

PROBLEMA 9-2 | **La velocidad de formación del éter *terc*-butil etílico en la reacción del bromuro de *terc*-butilo con el etanol no aumenta si se adiciona etóxido sódico, mejor nucleófilo. Explique por qué.**

$(CH_3)_3CBr + (C_2H_5OH$ o $C_2H_5O^-Na^+) \longrightarrow (CH_3)_3COC_2H_5$

C. Mecanismo S_N2

En contraste con la reacción del cloruro de *terc*-butilo anteriormente considerada, el cloruro de etilo no reacciona rápidamente con el agua en condiciones de neutralidad. Sin embargo, si se añade hidróxido sódico a la mezcla de reacción, tiene lugar la hidrólisis formándose etanol.

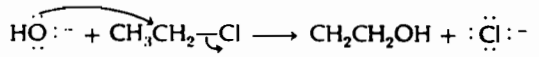


Cloruro de etilo (Cloroetano) — **Etanol**

En este ejemplo, la velocidad de reacción depende las *concentraciones del halogenoalcano y del hidróxido*. La cinética es de *segundo orden;* de primer orden en cada reactivo.

$$Velocidad = k_2[CH_3CH_2Cl][HO^-]$$

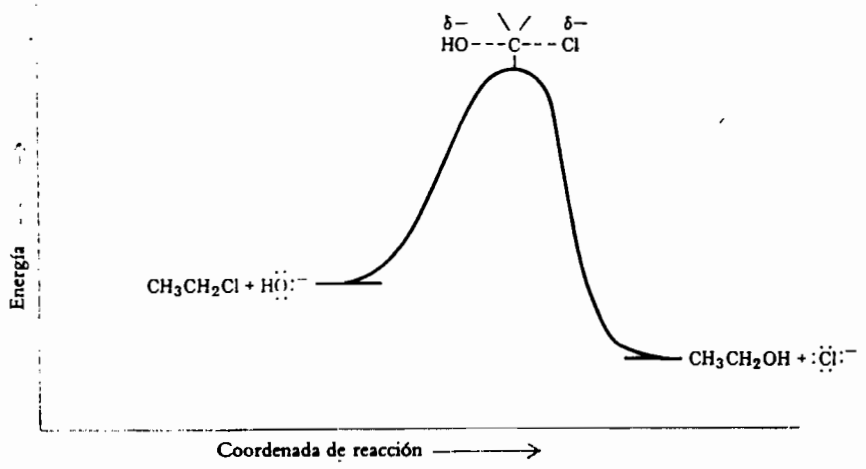
Para esta reacción se propone un mecanismo concertado, en un solo paso, que se designa como S_N2: *sustitución, nucleófila, bimolecular.*



Las reacciones que transcurren mediante un mecanismo S_N2 se denominan reacciones S_N2. En el estado de transición de una reacción S_N2, el átomo de carbono sobre el que tiene lugar la sustitución está totalmente enlazado a tres sustituyentes y parcialmente enlazado al nucleófilo y al grupo saliente. En el punto más elevado del diagrama de perfil de energía (fig. 9-2) existen diez electrones asociados a este átomo de carbono.

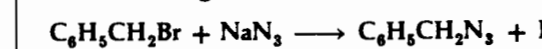
FIGURA 9-2

Diagrama de energía libre para la reacción S_N2 del cloruro de etilo con hidróxido acuoso, en donde se muestra la configuración propuesta para el estado de transición.



PROBLEMA 9-3

La reacción del bromuro de bencilo (α-bromotolueno) con el ion azida (N_3^-), nucleófilo, sigue el mecanismo S_N2.



a Escriba la expresión de la velocidad esperada para la reacción.

b ¿Cómo cambiaría la velocidad de la reacción si se doblara la concentración de azida?

c ¿Cómo cambiaría la velocidad de la reacción si se doblaran simultáneamente las concentraciones de azida y bromuro de bencilo?

9-2 ESTEREOQUIMICA DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILA

La sustitución nucleófila sobre carbono saturado es la primera reacción que encontramos en que un sustituyente de un átomo de carbono tetracoordinado resulta sustituido por otro. Las consecuencias estereoquímicas de las reacciones S_N1 y S_N2 pueden ser muy diferentes. Por ello, el resultado estereoquímico se utiliza a menudo para determinar el mecanismo de la reacción.

Se parte de un compuesto ópticamente activo y se determina luego qué cambio de configuración tiene lugar, si es que lo hay, cuando la reacción se produce sobre el átomo de carbono asimétrico, *Son posibles tres cursos estereoquímicos: retención, inversión o racemización* (fig. 9-3). Los resultados no siempre son distintos. Si la reacción ocurre con racemización, la inversión y la retención tienen lugar exactamente en el mismo grado. En algunas reacciones, ambos cursos estereoquímicos pueden tener lugar en grados desiguales. En tales casos, se concluye a menudo que la reacción está teniendo lugar mediante un mecanismo híbrido.

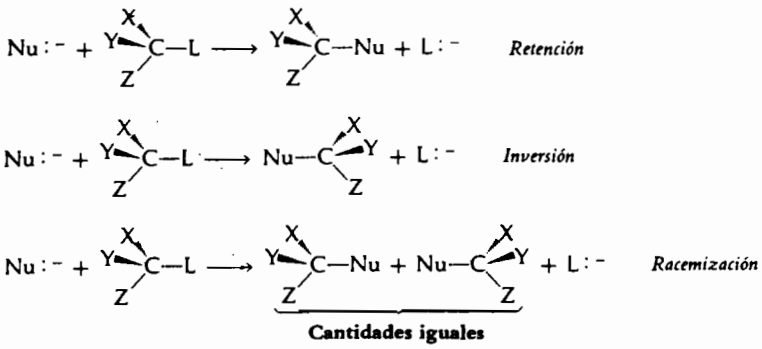
A. Reacción S_N2

En las reacciones que transcurren por mecanismo S_N2, los procesos de formación y ruptura de enlace tienen lugar simultáneamente. En estas reacciones interviene un estado de transición, pero no un intermedio. Muestran normalmente un elevado grado de estereoselectividad, con *inversión de configuración predominante.*

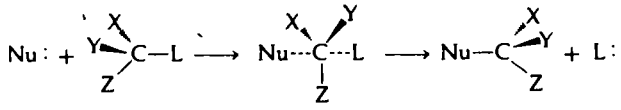
El hecho de que las reacciones S_N2 tengan como consecuencia la inversión puede racionalizarse de forma muy simple. El acercamiento desde el lado opuesto

FIGURA 9-3

Curso estereoquímico potencial de las sustituciones nucleófilas sobre carbono saturado.



al grupo saliente minimiza las interacciones estéricas entre el nucleófilo atacante, el grupo saliente y los otros tres grupos enlazados al átomo de carbono central. Podemos visualizar un proceso mediante el cual la molécula se invierte como lo hace un paraguas por efecto del viento.



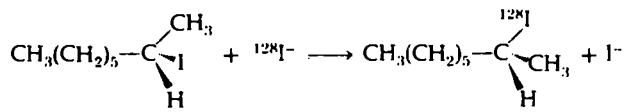
Estado de transición

En el estado de transición existen cinco pares de electrones interaccionando con el mismo átomo de carbono. Aunque ésta no es una configuración estable para el átomo de carbono, es de esperar que las reglas simples de predicción de la geometría molecular continúen siendo válidas. El principio de la repulsión de los pares electrónicos de la capa de valencia (VSEPR, sec. 3-4*B*) establece que los pares electrónicos (enlaces y pares no compartidos) de la capa de valencia de un átomo, intentan organizarse en el espacio de manera que las repulsiones electrón-electrón sean mínimas. Los cinco pares de electrones situados alrededor del átomo de carbono central, al alcanzar la geometría del estado de transición de una reacción S_N2, se separan entre sí tanto como es posible.

Un ingenioso experimento utilizado para demostrar la inversión en el proceso S_N2 es la reacción del 2-yodooctano con ion yoduro. Cuando se hace reaccionar 2-yodooctano ópticamente activo con ion yoduro en acetona como disolvente, el sustrato pierde lentamente actividad óptica. La pérdida de actividad óptica es un proceso de segundo orden con una constante de velocidad específica k_α.

En una reacción similar, llevada a cabo en idénticas condiciones experimentales, se utiliza yoduro radiactivo ($^{128}I^-$) como nucleófilo. Este segundo experimento permite la determinación de la velocidad de reacción química (intercambio de yoduro por yoduro) utilizando métodos de contaje radiactivo. La constante de velocidad específica para la reacción química, k_r, resulta ser exactamente la mitad de la constante de velocidad para la pérdida de actividad óptica, k_α, es decir, $k_\alpha/k_r = 2$.

¿De qué manera prueban estos resultados un proceso de inversión? Cuando una molécula reacciona, su rotación óptica pasa a ser igual, pero de signo opuesto, a la de una molécula que no ha reaccionado. Se ha formado su enantiómero (sec. 4-4*A*). La rotación óptica de la molécula producto anula exactamente la rotación de una molécula inalterada. Entonces, *la reacción de una molécula justifica la anulación de la rotación óptica de dos moléculas.*



(*S*)-2-Yodooctano **(*R*)-2-Yodooctano-^{128}I**

(*S*)-2-Yodooctano + (*R*)-2-Yodooctano-^{128}I
(No reaccionado) (Reaccionado)

Racémico

PROBLEMA 9-4 **¿Cuál sería el valor de la relación k_α/k_r si la reacción del 2-yodooctano con yoduro procediera mediante un curso estereoquímico de racemización?**

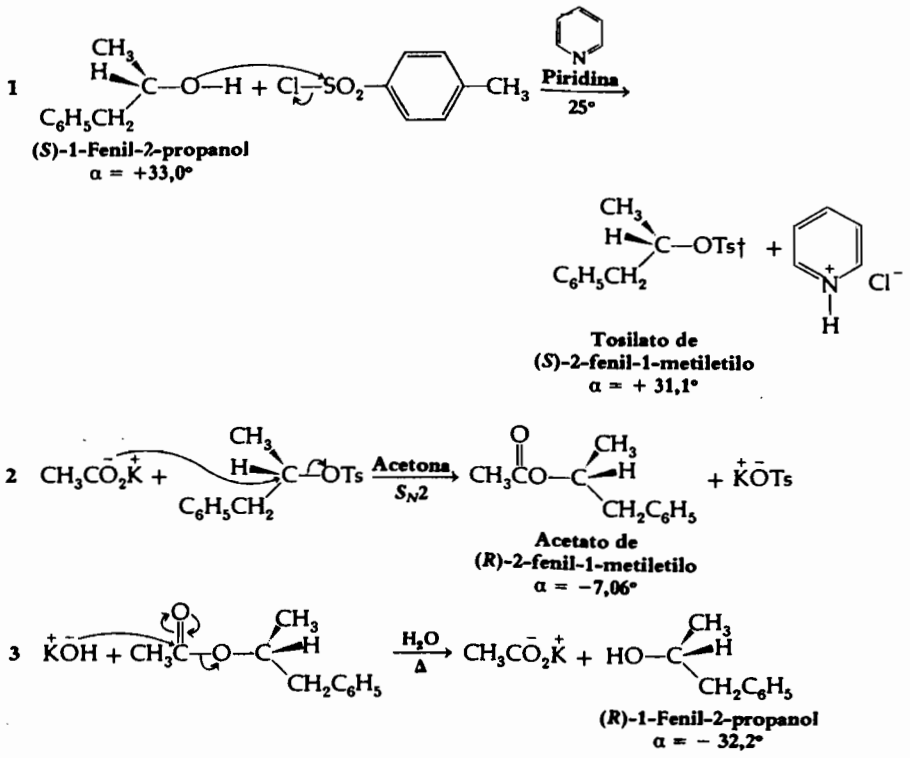
PROBLEMA 9-5 **Aunque la reacción del 2-yodooctano transcurre mediante un mecanismo de inversión, la rotación óptica de la mezcla real de reacción tiende a cero, pero no invierte nunca su signo de rotación. Explique esta observación experimental.**

Otro ejemplo de estereoquímica de inversión en una reacción S_N2 viene ilustrado por el *ciclo estereoquímico* del 1-fenil-2-propanol. El alcohol ópticamente activo se convierte estereoespecíficamente en su enantiómero a través de una secuencia de reacciones de varios pasos (fig. 9-4). El primer paso (formación del tosilato) y el tercer paso (hidrólisis de un éster del ácido acético) no implican reacción en el átomo de carbono asimétrico (sec. 8-3). En estos dos pasos no tiene lugar cambio en la configuración aunque cambia la magnitud y, en el tercer paso, el signo de la rotación.

Sólo la segunda reacción (sustitución del tosilato por acetato) tiene lugar en el átomo de carbono asimétrico. Dado que el proceso global (pasos 1, 2 y 3) transcurre con inversión de configuración, el curso estereoquímico del paso 2 debe ser de inversión.

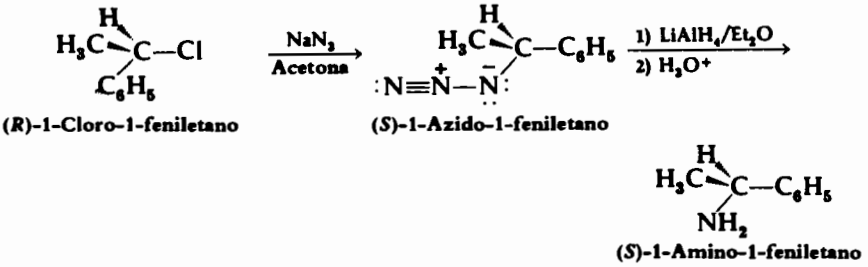
FIGURA 9-4

Ciclo estereoquímico de una reacción S_N2.



† —OTs = $-OSO_2C_6H_4CH_3$-*p*.

PROBLEMA 9-6 **Justifique brevemente la estereoquímica de la siguiente secuencia de reacciones.**

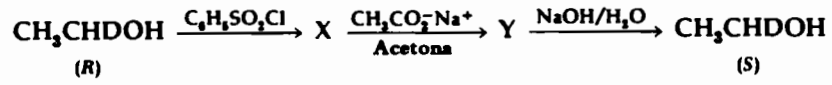


(*R*)-1-Cloro-1-feniletano

(*S*)-1-Azido-1-feniletano

(*S*)-1-Amino-1-feniletano

PROBLEMA 9-7 **Dibuje estructuras tridimensionales para los cuatro compuestos implicados en la conversión del (*R*)-1-deuterioetanol en (*S*)-1-deuterioetanol representada a continuación. Designe los compuestos X e Y como (*R*) o (*S*).**

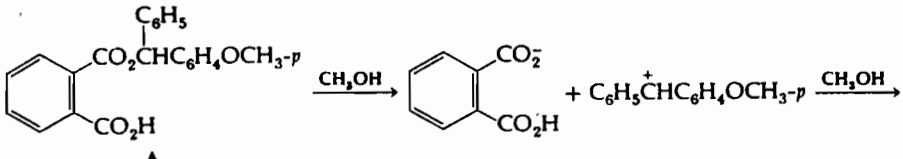


(*R*) (*S*)

B. Reacción S_N1

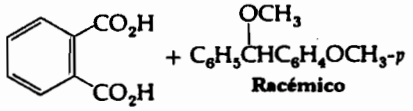
En las reacciones que transcurren mediante el mecanismo S_N1 intervienen carbocationes como intermedios. Vimos en la sección 6-5*B* que los tres enlaces conectados a un carbocatión se encuentran en un plano común, es decir, *los carbocationes poseen un plano de simetría*. Un nucleófilo puede acercarse al átomo de carbono central con idéntica probabilidad desde ambos lados. Puede esperarse que cualquier reacción S_N1 que afecte al átomo de carbono asimétrico de un compuesto ópticamente activo conduzca sólo a producto racémico.

Se observa *racemización* en algunas reacciones S_N1, como la metanolisis del éster del ácido ftálico **A**. (La sustitución por el disolvente se denomina a menudo solvólisis; son ejemplos la hidrólisis con agua y la metanolisis con metanol.)



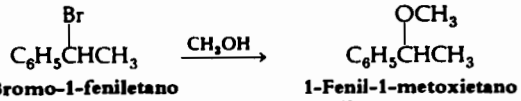
A
Opticamente activo

(Intermedios)



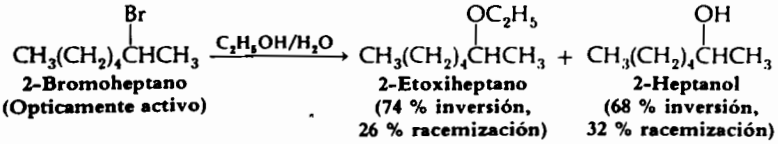
Racémico

La racemización no es el único curso estereoquímico observado para las reacciones S_N1. De hecho, es más común que las sustituciones unimoleculares transcurran con grados variables de inversión y retención de configuración.



1-Bromo-1-feniletano (Opticamente activo)

1-Fenil-1-metoxietano (27 % inversión, 73 % racemización)



2-Bromoheptano (Opticamente activo) → **2-Etoxiheptano (74 % inversión, 26 % racemización)** + **2-Heptanol (68 % inversión, 32 % racemización)**

¿Cómo explicar esta estereoselectividad variable en la reacción S_N1? Consideremos el intermedio carbocatiónico. El ion no está realmente «libre»; se encuentra rodeado por el disolvente (solvatación), así como por el grupo saliente y, posiblemente, incluso por el nucleófilo.

Algunos carbocationes poseerán vidas medias suficientemente largas como para llegar a estar solvatados simétricamente por el exceso de moléculas de disolvente del medio de reacción. La formación de un enlace entre el nucleófilo (disolvente) y el carbocatión será de esperar que ocurra con igual probabilidad desde ambos lados de la molécula. El producto que se origine a partir de este *ion solvatado simétricamente* será racémico (fig. 9-5).

Los carbocationes de vida muy corta no poseen vidas medias suficientemente largas para llegar a estar solvatados simétricamente, existiendo, en cambio, como *iones solvatados asimétricamente*.

El grupo saliente ocupa el espacio de uno de los lados de la molécula, de manera que el nucleófilo se acerca preferentemente desde el lado opuesto. El resultado es la existencia de inversión en el proceso unimolecular (fig. 9-6). En la medida que ambos procesos ocurran, *el curso estereoquímico de las reacciones solvolíticas S_N1 variará de la racemización a la inversión*.

FIGURA 9-5

Racemización en la reacción S_N1.

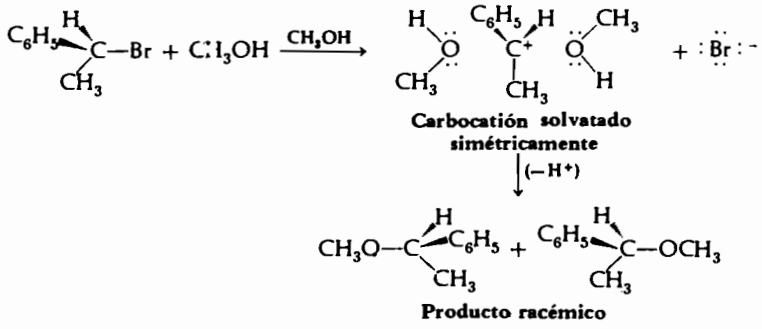
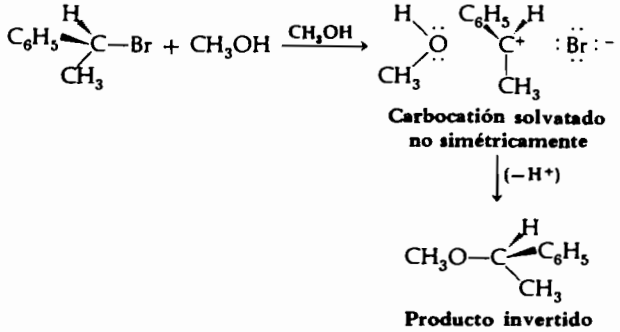
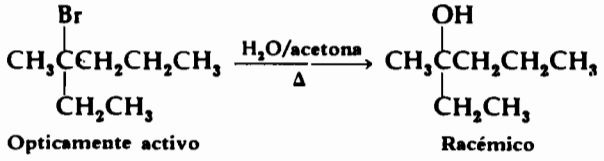


FIGURA 9-6

Inversión en la reacción S_N1.



PROBLEMA 9-8 **Justifique el curso estereoquímico de la siguiente reacción.**



Opticamente activo — Racémico

9-3 VARIABLES DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILA

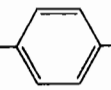
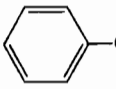
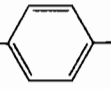
El curso de la sustitución nucleófila sobre un átomo de carbono saturado se ve influido por muchos factores. El sustrato y el nucleófilo poseen sus características de reacción individuales. El medio de reacción (disolvente) y las condiciones (temperatura, concentración, etc.) pueden determinar a menudo la distribución de productos así como el mecanismo. Consideraremos en esta sección cómo actúan estas variables y veremos cómo un balance de efectos controla la reacción global.

A. El grupo saliente

Tanto en el mecanismo S_N1 como en el S_N2, el grupo saliente abandona la molécula con sus electrones enlazantes. Ya nos encontramos con esta misma situación al considerar las reacciones de sustitución nucleófila sobre el grupo carbonilo (sec. 8-1*B*). Vimos que los mejores grupos salientes son los más capaces de acomodar los electrones enlazantes originales.

Los buenos grupos salientes de la familia de los ácidos carboxílicos son también buenos grupos salientes cuando se encuentran unidos a un átomo de carbono saturado. También observamos de nuevo que los *buenos grupos salientes son las bases conjugadas de ácidos fuertes*. Los grupos salientes más importantes son las bases conjugadas de ácidos con valores de pK_a inferiores a 5 (tabla 9-1).

PROBLEMA 9-9 **Ordene los siguientes conjuntos de iones por orden decreciente de aptitud como grupos salientes en la sustitución nucleófila.**

a H_2O, CH_3—  —SO_3^-,  —O^-, O_2N—  —O^-

b H^-, Cl^-, Br^-, $CH_3CO_2^-$, HO^-

PROBLEMA 9-10 **Sugiera una explicación para los siguientes resultados:**

$(CH_3)_3COH + NaCl \xrightarrow{H_2O}$ **no hay reacción**

$(CH_3)_3COH + NaCl \xrightarrow{H_2O/HCl} (CH_3)_3CCl$

TABLA 9-1

Relación entre la capacidad como grupo saliente y la acidez del ácido conjugado.

Capacidad decreciente como grupo saliente ↓

Grupo saliente	pK_a del ácido conjugado	
p-$CH_3C_6H_4SO_3^-$		
I^-		
Br^-		
H_2O	< 0	Muy buenos grupos salientes
$(CH_3)_2S$		
Cl^-		
$CF_3CO_2^-$	0,2	
$H_2PO_4^-$	2	
$CH_3CO_2^-$	4,8	
CN^-	9,1	
NH_3	9,2	
$C_6H_5O^-$	10	Buenos grupos salientes
RNH_2, R_3N	10	
$C_2H_5S^-$	10,6	
HO^-	15,7	Malos grupos salientes
CH_3O^-	15	
NH_2^-	36	Muy malos grupos salientes
CH_3^-	49	

B. El nucleófilo

En las reacciones que transcurren con mecanismo S_N1, la adición del nucleófilo tiene lugar después de la formación del carbocatión. Por consiguiente, *el nucleófilo no influye en la velocidad de una reacción* S_N1. En cambio, el mecanismo S_N2 requiere la participación del nucleófilo. Con frecuencia se dice que el nucleófilo desplaza, o expulsa, al grupo saliente. *En la reacción* S_N2, la nucleofilia del reactivo *es sumamente importante.*

TABLA 9-2

Relación entre nucleofilia y basicidad para átomos de la misma fila del sistema periódico.

Nucleofilia decreciente ↓

Nucleófilos con átomo de N	Nucleófilos con átomo de O	Nucleófilos con N frente a O
$H_2\ddot{N}:^-$	$C_2H_5\ddot{O}:^-$	$H_2\ddot{N}:^-$
$C_2H_5\ddot{N}H_2$	$H\ddot{O}:^-$	$H\ddot{O}:^-$
$H_3\ddot{N}$	$C_6H_5\ddot{O}:^-$	$H_3\ddot{N}:$
$C_6H_5\ddot{N}H_2$	$CH_3CO_2^-$	$H_2\ddot{O}:$
p-$NO_2C_6H_4\ddot{N}H_2$	$H_2\ddot{O}:$	

Basicidad decreciente ↓

Sería de esperar que los buenos nucleófilos fueran buenos dadores de electrones, es decir, buenas bases de Lewis. Nucleofilia y basicidad correlacionan en muchos casos. La relación entre nucleofilia y basicidad es útil para una serie de compuestos en los que el nucleófilo es el mismo átomo —por ejemplo, los nucleófilos del oxígeno o los nucleófilos del nitrógeno—. Se encuentra una correlación similar para los nucleófilos a lo largo de una fila del sistema periódico. El átomo de nitrógeno, por ejemplo, es un nucleófilo mejor que un átomo de oxígeno (tabla 9-2).

PROBLEMA 9-11 **Comente el orden de nucleofilia indicado en cada una de las columnas de la tabla 9-2.**

PROBLEMA 9-12 **Muchos nucleófilos son aniones, pero algunos aniones no son nucleófilos. Explique por qué el BF_4^- no es nucleófilo.**

La correlación de la nucleofilia con la basicidad es útil, pero no exacta. Se comparan dos clases diferentes de reacciones, que normalmente tienen lugar en disolventes diferentes. La basicidad es un fenómeno de *equilibrio* que mide la reactividad de un reactivo frente al protón (usualmente en agua). La nucleofilia implica una *velocidad de reacción* (cinética) con un átomo de carbono, generalmente en disolventes no acuosos.

La correlación entre basicidad y nucleofilia no es útil para comparar átomos de una misma familia (columna) de la tabla periódica. Al aumentar el número atómico, aumenta la nucleofilia y disminuye la basicidad (tabla 9-3).

Los electrones externos de los átomos más voluminosos están difusos sobre volúmenes mayores que los de los átomos más pequeños. Los electrones menos localizados forman enlaces más débiles con un protón (basicidad). Sin embargo, los electrones externos de los átomos más voluminosos están menos retenidos por el núcleo. Son más *polarizables* y son más asequibles para la formación de enlaces con un átomo de carbono (nucleofilia). La tabla 9-4 resume las reactividades de una serie de nucleófilos.

El ion bisulfito resulta ilustrativo sobre la dependencia de basicidad y nucleofilia respecto a los átomos dentro de un único ion. La carga está deslocalizada sobre los átomos de oxígeno y azufre.

El átomo de oxígeno, más básico, reacciona normalmente con un protón, mientras que el átomo de azufre, más nucleófilo, se adiciona al grupo carbonilo de un aldehído. Los iones en los que la carga está deslocalizada, de manera que pueden reaccionar por dos átomos diferentes, se denominan *iones ambidentados*.

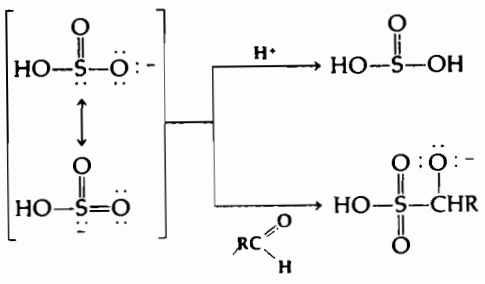


TABLA 9-3

Relación entre nucleofilia y basicidad comúnmente observada para átomos de la misma familia del sistema periódico.

	Nucleófilos del Grupo V	Nucleófilos del Grupo VI	Nucleófilos del Grupo VII	
Nucleofilia decreciente ↓	$R_3P:$	$RS:^-$	$:\ddot{I}:$	↑ Basicidad decreciente
	$R_3N:$	$RO:^-$	$:\ddot{Br}:^-$	
			$:\ddot{Cl}:^-$	
			$:\ddot{F}:^-$	

TABLA 9-4

Velocidades relativas de sustitución nucleófila (S_N2)*.

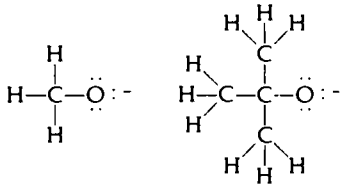
Nucleófilo	k_2 (rel.)	Nucleófilo	k_2 (rel.)
CH_3OH	1†	$C_6H_5O^-$	$5{,}6 \times 10^5$
F^-	5×10^2	N_3^-	6×10^5
$CH_3CO_2^-$	2×10^4	Br^-	6×10^5
Cl^-	$2{,}3 \times 10^4$	CH_3O^-	2×10^6
$(CH_3O)_3P$	$1{,}6 \times 10^5$	CN^-	5×10^6
C_5H_5N	$1{,}7 \times 10^5$	$(C_2H_5)_2NH$	1×10^7
NH_3	$3{,}2 \times 10^5$	$(C_6H_5)_3P$	1×10^7
$(CH_3)_2S$	$3{,}5 \times 10^5$	I^-	2×10^7
$C_6H_5NH_2$	5×10^5	$C_6H_5S^-$	8×10^9
C_6H_5SH	5×10^5		

*Por la reacción $Nu: + CH_3I \xrightarrow{MeOH} Nu{-}CH_3$

†Metanol tomado arbitrariamente como patrón.

El tamaño y forma de un reactivo es otra variable relacionada con la nucleofilia. Cuando una base de Lewis interacciona con un protón, las consideraciones estéricas no son normalmente importantes dado que el protón es pequeño. Sin embargo, al acercarse el mismo reactivo a un átomo de carbono tetracoordinado pueden producirse interacciones estéricas importantes.

El metóxido y el *terc*-butóxido, dos importantes aniones oxigenados, resultan ilustrativos. Ambos son de basicidad similar, pero el metóxido, sin embargo, es una especie pequeña que puede acercarse fácilmente a un átomo de carbono durante la sustitución nucleófila. El *terc*-butóxido, por el contrario, es muy voluminoso y, consecuentemente, un mal nucleófilo.



Metóxido **terc-Butóxido**

PROBLEMA 9-13 **Indique qué reactivo de cada par es de esperar que sea más nucleófilo frente al CH_3Br en etanol.**

a $(CH_3)_3B$ o $(CH_3)_3P$

b C_6H_5OH o $C_6H_5O^-$

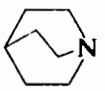
c CH_3NH_2 o $(CH_3)_2NH$

d $p\text{-}NO_2C_6H_4O^-$ o $p\text{-}CH_3C_6H_4O^-$

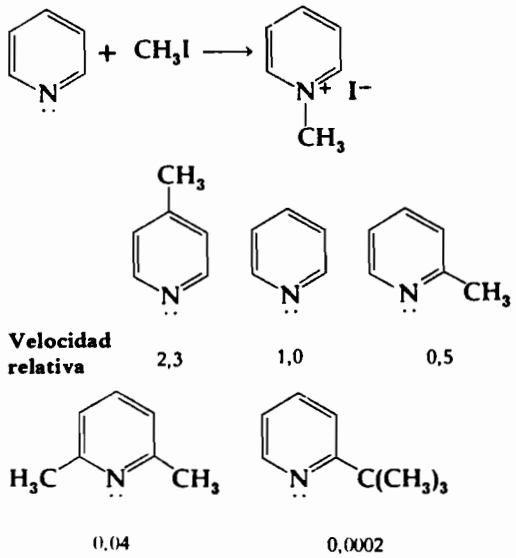
e CH_3OH o CH_3SH

f $n\text{-}C_4H_9O^-$ o $t\text{-}C_4H_9O^-$

g H_3N o $H_4\overset{+}{N}$

h $(C_2H_5)_3N$ o 

PROBLEMA 9-14 **Dé una explicación para el orden de reactividad observado cuando cada uno de los siguientes compuestos reacciona con el yoduro de metilo para dar como producto un yoduro de *N*-metilpiridinio.**



PROBLEMA 9-15 **Cuando el alcohol *terc*-butílico reacciona con HCl o HBr, la velocidad de reacción es la misma. Sin embargo, si se utiliza una mezcla equimolar de HCl y HBr, el bromuro de *terc*-butilo es el producto mayoritario, mientras que el cloruro de *terc*-butilo es el producto minoritario. Explique estos resultados.**

C. El lugar de sustitución

Los métodos cinéticos han sido muy utilizados para el estudio de las velocidades de los procesos de sustitución nucleófila. La comparación de las constantes de velocidad para reacciones solvolíticas (de primer orden) muestra un incremento de 10^6 al pasar de sustratos primarios a terciarios (tabla 9-5). Las constantes de velocidad para reacciones de sustitución de segundo orden decrecen en $>10^6$ al aumentar el número de grupos alquilo que rodean al centro de reacción (tabla 9-6).

TABLA 9-5

Efecto de la estructura sobre las velocidades relativas de la sustitución de primer orden S_N1*.

R	k_1 (rel.)
CH_3—	1
CH_3CH_2—	1
$(CH_3)_2CH$—	12
$(CH_3)_3C$—	$1{,}2 \times 10^6$

*Para la reacción R—Br + H_2O ⟶ ROH.

TABLA 9-6

Efecto de la estructura sobre algunas velocidades relativas promedio de la sustitución de segundo orden S_N2*.

R	k_2 (rel.)
CH_3—	30
CH_3CH_2—	1
$R'CH_2CH_2$—	0,4
$(CH_3)_2CH$—	0,002
$(CH_3)_3C$—	0,001
$(CH_3)_3CCH_2$—	0,00001

*Para la reacción R—X + Nu: ⟶ R—Nu.

Los resultados indican muy claramente que *las reacciones* S_N1 están favorecidas en un átomo de carbono terciario y que las reacciones S_N2 *están favorecidas en un átomo de carbono primario*. De hecho, la estructura de la molécula sustrato alrededor del punto de sustitución es el factor más importante de cara a determinar el mecanismo de la reacción. Veamos cómo las descripciones mecanísticas de los dos cursos de reacción pueden justificar los efectos estructurales observados.

La sustitución mediante el mecanismo S_N1 requiere la formación de un carbocatión como paso inicial que controla la velocidad. Vimos en la sección 6-5*B* que un carbocatión terciario es relativamente más estable que un carbocatión prima-

TABLA 9-7

Efecto de la estabilidad del carbocatión sobre las velocidades relativas de la sustitución de primer orden S_N1*.

R	(rel.)
CH_3CH_2—	$1{,}2 \times 10^{-4}$
$CH_2{=}CH{-}CH_2$—	0,04
$C_6H_5CH_2$—	0,08
$C_6H_5CH(CH_3)$—	1
$(CH_3)_3C$—	1
$(C_6H_5)_2CH$—	300
$(C_6H_5)_3C$—	3×10^6
$CH_3CH_2\ddot{O}CH_2$—	$> 10^9$

*Para la reacción R—Cl + C_2H_5OH $\xrightarrow{EtOH}$ ROC_2H_5. (El cloruro de *terc*-butilo se toma arbitrariamente como patrón.)

rio. Este resultado se atribuyó a la estabilización de la carga positiva por parte de los grupos alquilo unidos al átomo de carbono catiónico. En la reacción S_N1, la formación de carbocatión terciario es claramente favorable.

$(CH_3)_3CBr \longrightarrow (CH_3)_3C^+ + Br^-$ Favorable

$CH_3Br \longrightarrow CH_3^+ + Br^-$ Desfavorable

Los grupos arilo son incluso mejores que los grupos alquilo para la estabilización de un catión adyacente y, consiguientemente, también para favorecer las reacciones S_N1. En la tabla 9-7 se resume la influencia de diversos grupos sobre las velocidades relativas de etanolisis de una serie de sustratos.

El último caso de la tabla 9-7 posee una importancia especial. El compuesto, el clorometil etil éter se hidroliza a una velocidad extremadamente rápida a pesar del hecho de que produce un carbocatión primario.

$$CH_3CH_2OCH_2{-}Cl \longrightarrow CH_3CH_2\overset{+}{O}CH_2 + Cl^-$$

Clorometil etil éter
(1-Cloro-2-oxabutano)

La unión de un átomo de oxígeno al carbono positivo parece ser responsable de este pronunciado aumento en la velocidad. El efecto se explica si suponemos que los pares electrónicos del átomo de oxígeno son deslocalizados por el carbocatión. La *estabilización por resonancia* justifica el carácter relativamente favorable de la ionización.

$$CH_3CH_2\ddot{O}{-}\dot{C}H_2 \longleftrightarrow CH_3CH_2\overset{+}{\ddot{O}}{=}CH_2$$

PROBLEMA 9-16

a Proponga un mecanismo que muestre por qué la hidrólisis de la clorometildimetilamina (1-cloro-2-aza-2-metilpropano) es muy rápida.

b Justifique el hecho de que las α-cloroaminas se hidrolicen incluso más rápidamente que sus α-cloroéteres análogos.

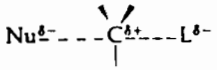
La estabilización por parte de los grupos unidos al centro de reacción también juega un papel en el mecanismo S_N2 (tabla 9-8), pero no tan espectacular como el que acabamos de ver para las reacciones S_N1. Este resultado es razonable si observamos que la ruptura y la formación de enlace no necesariamente han tenido lugar en el mismo grado exactamente en el estado de transición de una reacción S_N2. Los grupos dadores de electrones pueden contribuir al «debilitamiento» del enlace con el grupo saliente al estabilizar cualquier carga positiva parcial que se

TABLA 9-8

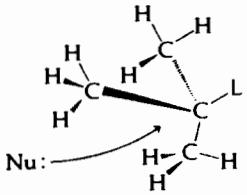
Efectos electrónicos sobre algunas velocidades relativas promedio en la sustitución de segundo orden S_N2.

R	k_2 (rel)
CH_3CH_2-	1
$CH_2{=}CH{-}CH_2-$	40
$CH_3CO_2CH_2-$	100
$C_6H_5CH_2-$	120
CH_3OCH_2-	400

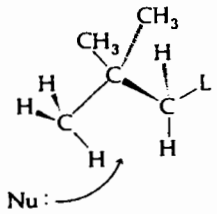
desarrolle sobre el átomo de carbono. Desde luego, cuando este efecto debilitante llega a ser grande, el mecanismo pasa a ser S_N1 (sec. 9-3*E*).



Los *factores estéricos* son particularmente importantes para las reacciones que transcurren por mecanismo S_N2. La formación del enlace con el nucleófilo forma parte del paso que controla la velocidad. A medida que el nucleófilo se aproxima al centro de reacción, aumenta la congestión estérica. El estado de transición pentacoordinado está más impedido estéricamente que el sustrato inicial. Los sustratos primarios, en los que esta congestión estérica es mínima, son, por consiguiente, los más favorables para las reacciones S_N2. La aproximación de un nucleófilo desde el lado opuesto de un átomo de carbono terciario está muy impedida estéricamente.



El sustrato neopentílico (2,2-dimetilpropílico) exhibe también los efectos del impedimento estérico. Este sistema primario reacciona incluso más lentamente que el *terc*-butílico. Un modelo del grupo neopentílico muestra que la aproximación del nucleófilo desde el lado opuesto se encuentra fuertemente impedida por tres grupos metilo en β.



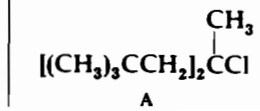
PROBLEMA 9-17 **Los halogenuros de 1-propilo experimentan la reacción S_N2 a una velocidad que es tan sólo el 40 por 100 de la de los halogenuros de etilo. Dibuje diagramas tridimensionales para justificar estos resultados.**

PROBLEMA 9-18

a Ordene los siguientes compuestos por su reactividad decreciente frente a la solvólisis S_N1: $(p\text{-}CH_3OC_6H_4)_3CCl$, 2-cloro-2,3-dimetilbutano, 2-cloropropano, 3-cloro-2 metilpropeno, clorodifenilmetano.

b Ordene los siguientes compuestos por su reactividad decreciente frente a la sustitución por ion yoduro en acetona (S_N2): 2-cloropropano, clorofenilmetano, 1-cloro-2,2-dimetilpropano, clorometano, clorometil metil éter.

PROBLEMA 9-19 **La solvólisis de A en etanol acuoso transcurre cerca de 600 veces más deprisa que la del cloruro de *terc*-butilo en las mismas condiciones experimentales. Considere factores estéricos para explicar este aumento de la velocidad.**



A

Cuando el átomo de carbono saturado sobre el que tiene lugar la sustitución forma parte de un compuesto cíclico, la velocidad puede estar afectada por factores conformacionales (sec. 4-3). La sustitución sobre sistemas carbocíclicos de tres o cuatro miembros es generalmente más lenta que la que ocurre sobre sus análogos acíclicos. Tanto el proceso S_N1 como el S_N2 aumentan aún más la tensión angular de estos anillos pequeños.

PROBLEMA 9-20 **Explique por qué el óxido de etileno (oxirano), un compuesto heterocíclico de tres miembros, es un sustrato muy reactivo en la sustitución nucleófila catalizada por ácido mientras que su análogo carbocíclico, el ciclopropano, no es prácticamente reactivo.**

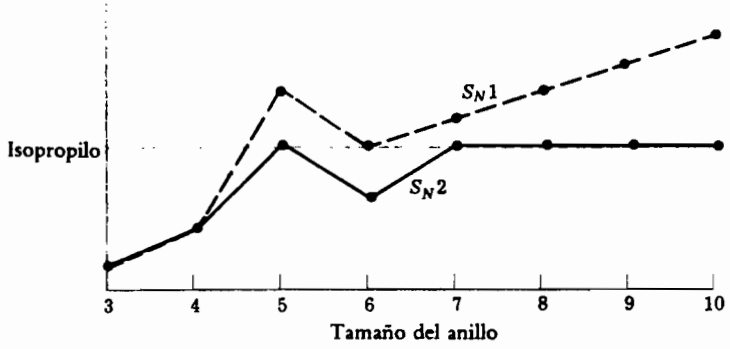
La sustitución sobre anillos de cinco y seis miembros refleja un sutil balance entre factores conformacionales. En los anillos de cinco miembros, las reacciones con mecanismo S_N2 transcurren a una velocidad comparable a la de compuestos de referencia de cadena abierta, los sustratos isopropílicos. Sin embargo, las reacciones S_N1 de estos carbociclos son mucho más rápidas que las de sus análogos isopropílicos. La marcha del grupo saliente y el incremento del ángulo de enlace hasta 120° reducen las interacciones no enlazantes existentes dentro del anillo; por consiguiente, el paso de ionización que controla la velocidad es favorable.

Las reacciones sobre anillos de seis miembros muestran también una dependencia respecto al mecanismo de sustitución. El anillo está esencialmente exento de tensión, de manera que la formación de un carbocatión (S_N1) no modifica la velocidad respecto a un sistema de cadena abierta. La aproximación del nucleófilo en una reacción S_N2 aumenta las interacciones no enlazantes, por lo que las reacciones bimoleculares sobre un átomo de carbono anular son más lentas que las que tienen lugar sobre sistemas acíclicos.

Los anillos medios (de 7-10 miembros) reaccionan por el mecanismo S_N2 a velocidades similares a las de compuestos de cadena abierta. Sin embargo, el mecanismo unimolecular es usualmente más rápido que en el caso de sus análogos acíclicos, dado que la marcha del grupo saliente libera parte de las interacciones no enlazantes intramoleculares. En la figura 9-7 se resumen las velocidades medias de sustitución de los derivados cicloalquílicos respecto a los isopropílicos.

FIGURA 9-7

Velocidades medias de sustitución de los derivados cicloalquílicos.



D. Efectos de disolvente

Las reacciones de sustitución nucleófila que hemos estado considerando son procesos heterolíticos que generalmente tienen lugar en disolución. Durante el progreso de cada reacción se forman, dispersan o destruyen cargas. Las interacciones dipolares del medio de reacción con los reactivos, intermedios e incluso con los estados de transición pueden afectar las velocidades de reacción.

La polaridad del disolvente, medida generalmente por su constante dieléctrica (tabla 9-9), es una indicación sobre la facilidad del medio de reacción para acomodar especies cargadas. *Las reacciones que transcurren con mecanismo S_N1 son más favorables en disolventes polares* ya que el paso que controla la velocidad es la formación de un carbocatión. Las velocidades de solvólisis del bromuro de *terc*-butilo, por ejemplo, aumentan en un factor de más de mil al cambiar el medio de reacción de etanol a agua, más polar (tabla 9-10).

TABLA 9-9

Constantes dieléctricas y polaridad relativa de los disolventes comunes.

Polar ↑ Incremento del poder ionizante ↓ No polar

Disolventes próticos	Constante dieléctrica (Debye) a 25°	Disolventes apróticos
H_2O	81	
HCO_2H	59	
	45	$(CH_3)_2SO$
	38	CH_3CN
	37	$HCON(CH_3)_2$
CH_3OH	33	
	30	$[(CH_3)_2N]_3PO$
CH_3CH_2OH	24	
	23	$(CH_3)_2CO$
$(CH_3)_2CHOH$	18	
$(CH_3)_3COH$	11	
	7	
CH_3CO_2H	6	
	4	$(C_2H_5)_2O$
	2	n-C_5H_{12}, C_6H_6, CCl_4

TABLA 9-10

Velocidades relativas de solvólisis del bromuro de *terc*-butilo a medida que cambia la polaridad del disolvente. (El etanol se toma arbitrariamente como patrón).

Disolvente	Velocidad relativa (55°)
100 % H_2O	1200
50 % H_2O – 50 % C_2H_5OH	60
40 % H_2O – 60 % C_2H_5OH	29
20 % H_2O – 80 % C_2H_5OH	10
100 % C_2H_5OH	1

PROBLEMA 9-21

El disolvente afecta la velocidad de una reacción al modificar su energía de activación, es decir, los niveles energéticos relativos de los reactivos y los estados de transición. Considere la hidrólisis del bromuro de *terc*-butilo en etanol-agua. Dibuje diagramas de energía frente a coordenada de reacción para esta reacción en 70 % H_2O-30 % EtOH y en 30 % H_2O-70 % EtOH. Utilice un gráfico común para ambos diagramas para comparar las relaciones energéticas.

PROBLEMA 9-22

a La solvólisis del bromuro de 1-feniletilo ópticamente activo con metanol (metanolisis) transcurre con un 27 por 100 de inversión, mientras que la correspondiente solvólisis con agua (hidrólisis) lo hace con sólo cerca de un 17 por 100 de inversión. Explique el efecto del disolvente sobre la estereoquímica de la reacción.

b Cuando se lleva a cabo la misma reacción con metóxido sódico en metanol, se forma producto completamente invertido. Contraste este resultado con los anteriores.

La polaridad del disolvente ejerce también una influencia sobre las reacciones que transcurren con mecanismo S_N2. Por lo que respecta a la carga, son comunes tres tipos de procesos S_N2:

1 Si el sustrato es neutro y el nucleófilo cargado, en el estado de transición tiene lugar dispersión de carga. Una disminución en la polaridad del disolvente favorece la reacción.

2 Si tanto el sustrato como el nucleófilo son neutros, se forma carga en el estado de transición. Un disolvente más polar favorece la reacción.

3 Cuando el nucleófilo y el sustrato poseen cargas formales, se destruye carga en el estado de transición. Una disminución en la polaridad del disolvente resulta favorable.

En general, se observa un efecto de disolvente grande cuando las reacciones implican formación o destrucción de carga, mientras que la dispersión de carga da lugar a efectos pequeños. En la figura 9-8 se han resumido los efectos del medio sobre las reacciones de sustitución.

FIGURA 9-8

Efectos del medio sobre las velocidades de las reacciones de sustitución nucleófila.

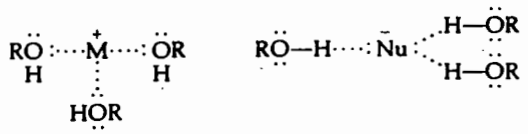
Mecanismo	Reacción	Efecto de incrementar el poder ionizante del disolvente
S_N1	$R{-}L \longrightarrow R^+ + L:^-$	Gran aceleración
S_N2	$Nu:^- + R{-}L \longrightarrow R{-}Nu + L:^-$	Pequeña deceleración
S_N2	$Nu: + R{-}L \longrightarrow R{-}Nu^+ + L:^-$	Gran aceleración
S_N2	$Nu:^- + R{-}L^+ \longrightarrow R{-}Nu + L:$	Gran deceleración

PROBLEMA 9-23

Dibuje el estado de transición del paso que controla la velocidad de cada una de las reacciones de la figura 9-8. Explique el efecto de disolvente observado sobre la velocidad de reacción.

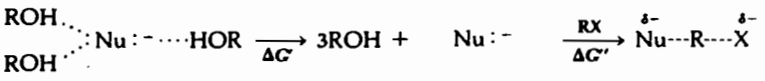
Las interacciones específicas sustrato-disolvente a nivel molecular pueden desempeñar también un papel crítico en la reacción. Disolventes como los alcoho-

les pueden complejarse con cationes y aniones. Los átomos de oxígeno hidroxílicos actúan como bases de Lewis complejando cationes, mientras que los átomos de hidrógeno hidroxílicos complejan aniones mediante enlaces de hidrógeno. Un catión o anión se encuentra fuertemente asociado con numerosas moléculas de disolvente y se dice que está solvatado. El metanol y etanol son disolventes *polares-próticos* típicos, muy utilizados en reacciones orgánicas.



Solvatación del catión mediante pares electrónicos no compartidos — **Solvatación del anión por enlace de hidrógeno**

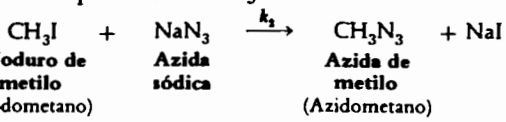
Cuando se lleva a cabo una reacción de sustitución nucleófila en un disolvente prótico, el nucleófilo está solvatado mediante enlaces de hidrógeno. Si el nucleófilo ha de formar un nuevo enlace con el sustrato, debe eliminarse, como mínimo, una parte de esta esfera de solvatación. La energía necesaria para romper los enlaces de hidrógeno con el disolvente será una parte de la energía total requerida para alcanzar el estado de transición de la reacción.



Nucleófilo con enlaces de hidrógeno — **Nucleófilo libre**

$$\Delta G^{\ddagger} \approx \Delta G' + \Delta G''$$

El dimetil sulfóxido (DMSO), la dimetilformamida (DMF) y la hexametilfosforotriamida (HMPT) son disolventes *polares-apróticos* comunes, capaces de disolver compuestos orgánicos y también muchas sales. Aunque estos disolventes polares poseen la capacidad de solvatar iones, no forman enlaces de hidrógeno con aniones u otras bases de Lewis. En estos disolventes, los nucleófilos están *menos solvatados y más libres para reaccionar*. La constante de velocidad específica para la reacción del yoduro de metilo con la azida sódica, por ejemplo, aumenta en un factor de 100.000 al cambiar el disolvente de metanol (disolvente polar-prótico) a dimetilformamida (disolvente polar-aprótico). Ambos disolventes poseen una polaridad semejante.



Yoduro de metilo (Yodometano) — **Azida sódica** — **Azida de metilo** (Azidometano)

Disolvente	k_2, litros/(m) (seg)
DMF	3×10^3
CH_3OH	3×10^{-2}

La formación de enlaces de hidrógeno con el disolvente puede justificar incluso un cambio en la reactividad relativa de diferentes nucleófilos. En dimetil sulfóxido o en dimetilformamida, el orden de reactividad de los halogenuros es $Cl^- > Br^- > I^-$, justo al revés del orden observado en los disolventes próticos comunes (tabla 9-3).

¿Cómo provoca el disolvente un cambio tan marcado en la reactividad nucleófila de los aniones? El ion cloruro, más pequeño, posee una carga negativa más localizada, por lo que, en un disolvente prótico, se encuentra más fuertemente unido mediante enlaces de hidrógeno que el yoduro. Cuando la misma reacción tiene lugar en un disolvente aprótico, la solvatación por enlaces de hidrógeno deja de ser importante. Aunque tanto el cloruro como el yoduro pasan a estar más libres para reaccionar, el ion cloruro gana un grado de reactividad relativamente mayor.

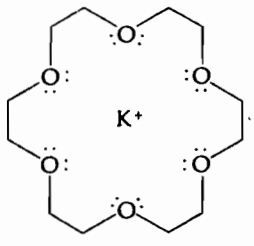
PROBLEMA 9-24 **Considere los calores de hidratación de los iones halogenuro. Relacione los datos con las nucleofilias de los iones halogenuro en disolventes próticos y apróticos.**

$$X^-(gas) \longrightarrow X^-(H_2O)$$

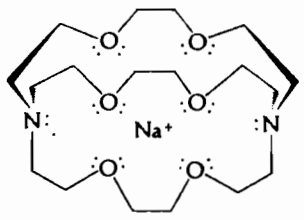
X	kcal/mol	kJ/mol
F	−117	−490
Cl	−100	−418
Br	−78	−326
I	−68	−285

PROBLEMA 9-25 **En un disolvente polar aprótico como el dimetil sulfóxido, el cloruro es mejor nucleófilo que el bromuro. ¿Cómo correlaciona este hecho con las energías de los enlaces carbono-halógeno?**

La reactividad de un anión se ve también aumentada al minimizarse sus interacciones con el catión. En una aplicación reciente de este fenómeno se utilizan moléculas conocidas como *éteres corona* o *criptandos* para complejar cationes específicamente. El anión se convierte así en una especie mucho más libre para reaccionar. Estos nuevos agentes complejantes son caros, pero conducen a resultados notables cuando se utilizan en cantidades catalíticas para aplicaciones especiales.

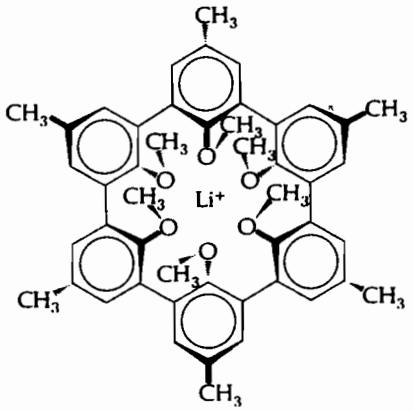


El [18]-Corona-6 forma un complejo favorable con el catión potasio



El [2,2,2] criptando forma un complejo favorable con el catión sodio

Un tipo de agentes complejantes para iones litio y sodio incluso más recientes son los *esferandos*, moléculas que se han utilizado para extraer cloruro de litio o cloruro sódico del agua hacia el cloroformo. La fuerza motriz para la complejación es la liberación de repulsiones electrón-electrón dentro de la molécula. El esferando formulado a continuación contiene 24 electrones que delimitan una cavidad esférica en la que encaja el pequeño catión esférico.



El esferando forma un complejo favorable con el catión litio

E. S_N1 frente a S_N2

Las descripciones de las reacciones S_N1 y S_N2 representan los extremos, en el orden temporal relativo, de los procesos de formación y ruptura de enlaces para la sustitución sobre un átomo de carbono saturado. En la secuencia S_N1, el enlace con el grupo saliente se rompe antes de que se forme un nuevo enlace con el nucleófilo. En el proceso S_N2, la ruptura y la formación de enlace son síncronos. No debe resultar sorprendente que muchas reacciones parezcan estar situadas entre los dos extremos.

Algunas reacciones unimoleculares transcurren con inversión estereoquímica. El grupo saliente, aunque ya no esté unido covalentemente con el lugar de reacción, se encuentra suficientemente cerca para obligar al nucleófilo a acercarse por el lado opuesto de la molécula. El proceso es S_N1, pero el curso estereoquímico es el de una reacción S_N2.

Muchas reacciones bimoleculares exhiben pequeños efectos polares debidos a los grupos unidos al centro de reacción. Los efectos son generalmente indicativos de la existencia de carácter catiónico en el átomo de carbono central. El enlace covalente no está roto, y las reacciones son cinéticamente S_N2.

Aunque la estructura es el factor principal que gobierna el mecanismo de las reacciones de sustitución, hemos visto que el grupo saliente, el nucleófilo y el disolvente también contribuyen. La tabla 9-11 resume algunas de estas características para reacciones que transcurren por mecanismos S_N1 y S_N2.

PROBLEMA 9-26

Los datos cinéticos obtenidos para la solvólisis del bromuro de isopropilo y el cloruro de 1-feniletilo se han dividido matemáticamente en sus componentes S_N1 y S_N2. Los cocientes de estos tipos mecanísticos se han indicado a continuación en relación al sistema disolvente empleado. Comente estos resultados en términos de disolvente y factores estructurales.

Sustrato	Disolvente	S_N1/S_N2
$CH_3\underset{\displaystyle Br}{\underset{\vert}{C}}HCH_3$	80% EtOH–20% H_2O	0,02
	60% EtOH–40% H_2O	0,1
$C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{\vert}{C}}HCH_3$	EtOH	0,2
	MeOH	1,7

TABLA 9-11

Características de las reacciones S_N1 y S_N2.

	S_N1	S_N2
Mecanismo	En dos pasos $R-L \rightarrow R^+ \xrightarrow{Nu:^-} R-Nu$	En un paso $R-L+Nu:^- \longrightarrow R-Nu+L:^-$
Cinética	De primer orden	De segundo orden
Nucleofilia del reactivo	No afecta la velocidad	Controla la velocidad
Estructura del átomo de carbono saturado	Estabilización por resonancia favorable terc $\gg$ sec > pri	Impedimento estérico desfavorable CH_3 > pri > sec $\gg$ terc
Efectos de disolvente	Favorecida por disolventes ionizantes (polares)	Efectos de polaridad generalmente pequeños; el enlace de hidrógeno por parte del disolvente inhibe al nucleófilo
Estereoquímica	Racemización a inversión	Inversión
Condiciones de reacción	Generalmente ácidas	Generalmente básicas
Reacciones competitivas	Eliminación y transposición	Eliminación

9-4 AMBITO DE APLICABILIDAD DE LA SUSTITUCION NUCLEOFILA

A. Combinaciones nucleófilo-sustrato

Nos hemos encontrado con una gran variedad de átomos y grupos que actúan como nucleófilos. El requisito principal es que sean bases de Lewis, es decir, dadores de electrones. La reactividad depende de la naturaleza del átomo que actúa como nucleófilo, así como de la estructura total del nucleófilo (sec. 9-3*B*). Los nucleófilos de baja reactividad son adecuados para las reacciones S_N1, dado que en ellas el paso que controla la velocidad es la formación de un carbocatión. Prácticamente cualquier nucleófilo se combina rápidamente con estos reactivos intermedios una vez se han formado. Los procesos S_N2 requieren un buen nucleófilo, uno que esencialmente «expulse» al grupo saliente.

En las tablas 9-12 y 9-13 se han resumido los grupos normalmente implicados en reacciones de sustitución nucleófila. Puede diseñarse un gran número de reacciones de sustitución nucleófila correlacionando las características de los nucleófilos con las de los sustratos y sus grupos salientes. Sin embargo, muchas de las combinaciones concebibles pueden no conducir en la práctica a buenos rendimientos. Un mal nucleófilo puede requerir el emparejamiento con un buen grupo saliente para que la reacción realmente transcurra. Las condiciones ácidas necesarias para convertir el hidróxido en un buen grupo saliente, el agua, pueden destruir un nucleófilo básico. Cada combinación nucleófilo-grupo saliente debe juzgarse individualmente.

TABLA 9-12

Grupos salientes comunes y sustratos relacionados en sustitución nucleófila.

Grupo saliente (L:)	Sustrato (R–L)	Grupo saliente (L:)	Sustrato (R–L)
Cl^-	Cloroalcano, R–Cl	OSO_3H	Sulfato de alquilo e hidrógeno $R-OSO_3H$
Br^-	Bromoalcano, R–Br	OSO_2R'	Alcanosulfato de alquilo $R-OSO_2R'$
I^-	Yodoalcano, R–I	OSO_3R'	Sulfato de alquilo $R-OSO_3R'$
H_2O	Alcohol, ácido conjugado $R-\overset{+}{O}H_2$	OSOCl	Clorosulfito de alquilo R–OSOCl
ROH	Eter, ácido conjugado $R-\overset{+}{O}R$ (H)	$OPCl_2$	Clorofosfito de alquilo $R-OPCl_2$
$O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$	Ester, $R-O\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$	$OPBr_2$	Bromofosfito de alquilo $R-OPBr_2$
		$N\equiv N$	Ion alcanodiazonio $R-\overset{+}{N}\equiv N$
$HO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$	Ester, ácido conjugado $R-\overset{+}{O}(H)-\overset{O}{\overset{\|}{C}}R'$	SR_2	Ion trialquilsulfonio $R-\overset{+}{S}R_2$
		NR'_4	Ion amonio cuaternario $R-\overset{+}{N}R'_4$

B. Reacciones competitivas

El proceso de sustitución nucleófila puede verse acompañado de reacciones adicionales. Las reacciones competitivas más comunes son la eliminación (cap. 10) y la transposición (cap. 19). Las eliminaciones tienen lugar cuando el intermedio carbocatiónico formado en una reacción S_N1 pierde un protón en ß formándose un alqueno. La competencia existe porque el nucleófilo puede atacar tanto al átomo de hidrógeno en ß como al átomo de carbono del que se ha marchado el grupo saliente.

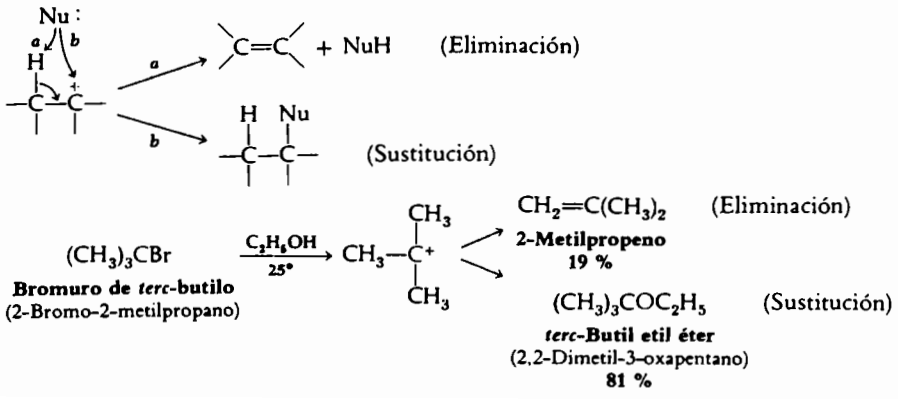


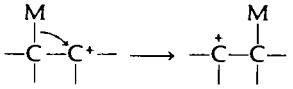
TABLA 9-13

Nucleófilos comunes y sus productos en sustituciones nucleófilas*.

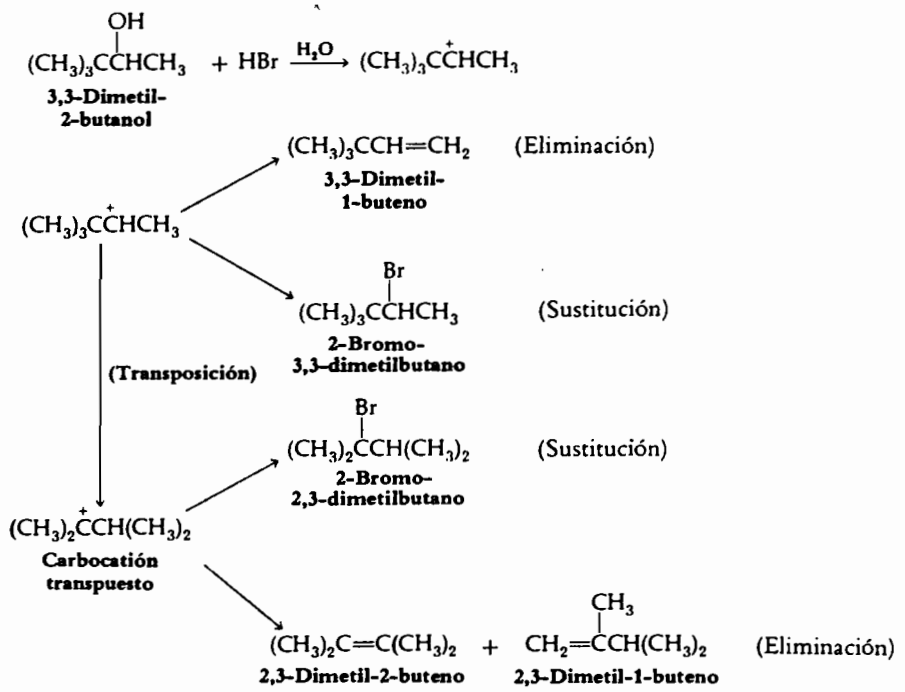
	Nucleófilo	Producto
Halógeno	Cl	R—Cl (cloroalcanos)
	Br	R—Br (bromoalcanos)
	I	R—I (yodoalcanos)
Oxígeno	H_2O	R—OH (alcoholes)
	OH	
	R'OH	R—OR' (éteres)
	R'O	
	R'CO_2H	R—O—C(=O)—R' (ésteres)
	R'CO_2^-	
Azufre	H_2S	R—SH (tioles)
	SH^-	
	R'SH	R—SR' (tioéteres)
	R'S^-	
	R'_2S	R—$\overset{+}{S}R'_2$ (iones sulfonio)
Nitrógeno	NH_3	R—NH_2 (aminas primarias)
	R'NH_2	R—NHR' (aminas secundarias)
	R'_2NH	R—NR'_2 (aminas terciarias)
	R'_3N	R—$\overset{+}{N}R'_3$ (iones amonio cuaternario)
	NH_2NH_2	R—$NHNH_2$ (hidrazinas de alquilo)
	NO_2	R—NO_2 (nitroalcanos)
	N_3^-	R—N=$\overset{+}{N}$=$\overline{N}$ (azidas de alquilo)
Fósforo	R'_3P:	R—$\overset{+}{P}R'_3$ (iones alquil fosfonio)
Carbono	—C(=O)—C:	—C(=O)—C—R
	$R'_3C:^-$	R—CR'_3 (hidrocarburos)
	R'C≡C:$^-$	R'—C≡C—R (alquinos)
	CN^-	R—C≡N (nitrilos)
Hidrógeno	$LiAlH_4$	R—H (hidrocarburos)

* Para la reacción Nu: + R–L → R–Nu + L:

Cuando el carbocatión formado inicialmente puede conducir a un catión más estable por migración de un grupo adyacente, la transposición se convierte en una reacción competitiva significativa.



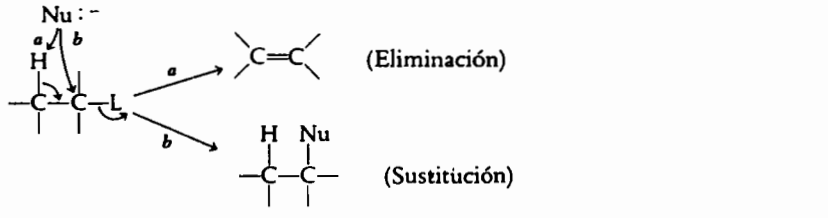
A partir del carbocatión transpuesto, pueden originarse otros productos de substitución y eliminación. En una misma secuencia de reacción pueden tener lugar tres procesos diferentes.



PROBLEMA 9-27 **Dé una explicación mecanística al hecho de que el tratamiento del 3-metil-2-butanol o del 2,2-dimetil-1-propanol con HCl acuoso y caliente conduzca principalmente al 2-cloro-2-metilbutano.**

PROBLEMA 9-28 **La reacción del 3-cloro-1-buteno o del 1-cloro-2-buteno con hidróxido sódico acuoso conduce a una misma mezcla de dos productos. Prediga las estructuras de los mismos y sugiera una explicación para el resultado común.**

La transposición no compite con la reacción S_N2, pero la eliminación bimolecular puede ser un camino de reacción alternativo significativo. Es común la eliminación cuando el nucleófilo es una base fuerte que puede abstraer un átomo de hidrógeno en β, al tiempo que se separa el grupo saliente.

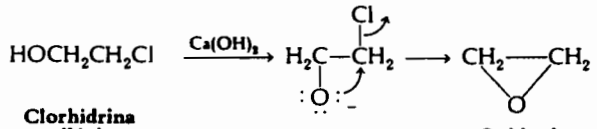


$(CH_3)_2CHBr + C_2H_5O^-Na^+ \xrightarrow{C_2H_5OH,\ 55°} (CH_3)_2CHOC_2H_5 + CH_2=CHCH_3$

Bromuro de isopropilo (2-Bromopropano) — **Etóxido sódico** — **Etil isopropil éter** (2-Metil-3-oxapentano) **21 %** — **Propileno** (Propeno) **79 %**

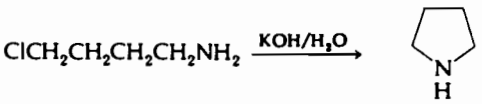
C. Participación de grupo vecino

Sólo hemos considerado ejemplos de sustitución nucleófila en los que el reactivo (nucleófilo) y el sustrato (electrófilo) son compuestos diferentes. La sustitución nucleófila puede ser también un proceso *intramolecular* cuando el nucleófilo y el grupo saliente forman parte de la misma molécula. Muchos compuestos cíclicos se preparan de esta manera.



Clorhidrina etilénica (2-Cloroetanol)

Oxido de etileno (Oxirano)

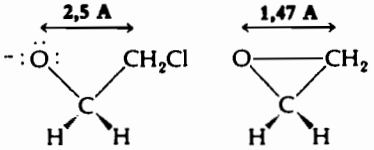


4-Clorobutilamina (4-Clorobutanamina)

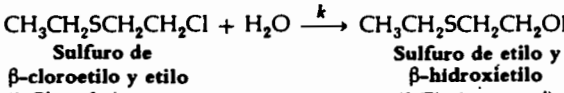
Pirrolidina (Azacidopentano)

Los procesos *intramoleculares* poseen una entropía más favorable (sec. 7-3*A*) que las reacciones análogas intermoleculares. Se estima que cuando se forma un anillo de cinco o seis miembros, la reacción es 10^4-10^6 veces más rápida que las sustituciones intermoleculares correspondientes.

Incluso la formación de un anillo de tres miembros tiene lugar 10^2-10^3 veces más deprisa que una reacción no cíclica comparable. Los dos átomos que reaccionan pueden adquirir una conformación en la que sólo están separados unos 2,5 A (250 pm). La formación del enlace requiere que los átomos se aproximen cerca de 1 A (100 pm). La tensión del anillo de tres miembros se ve compensada por esta contribución relativamente favorable de la entropía a la energía de activación.

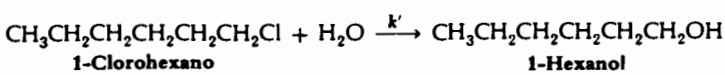


Una interesante consecuencia de la sustitución nucleófila intramolecular puede verse en las velocidades de reacción para algunos procesos intermoleculares. La hidrólisis del sulfuro de β-cloroetilo y etilo, por ejemplo, transcurre 3×10^3 veces más deprisa que la hidrólisis del 1-clorohexano.



Sulfuro de β-cloroetilo y etilo (1-Cloro-3-tiapentano)

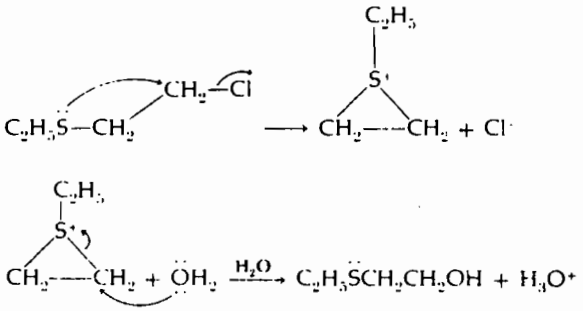
Sulfuro de etilo y β-hidroxietilo (3-Tia-1-pentanol)



1-Clorohexano **1-Hexanol**

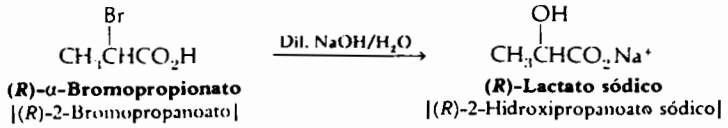
$k{:}k' = 3 \times 10^3$

Parece claro que el átomo de azufre ha de ser el responsable de este pronunciado aumento en la velocidad. Existen pruebas experimentales considerables de que el desplazamiento nucleófilo de cloruro por parte del átomo de azufre produce una sal de sulfonio cíclica-intermedia. El proceso intramolecular tiene lugar más rápidamente que la reacción intermolecular correspondiente. El agua reacciona con la sal de sulfonio intermedia en una sustitución nucleófila con apertura de anillo, produciendo el producto final. La velocidad global de reacción es la velocidad de formación del anillo de tres miembros. Esta participación de un átomo de la misma molécula se conoce como *participación de grupo vecino* o *asistencia anquimérica*.



PROBLEMA 9-29 **Dé una explicación al hecho de que el sulfuro de β-cloroetilo y etilo se hidrolice notablemente más deprisa que el β-cloroetil etil éter. (Considere el tamaño de los átomos de azufre y oxígeno.)**

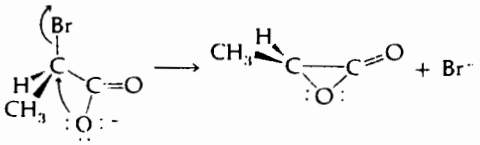
La estereoquímica de la reacción proporciona un soporte adicional al concepto de la participación de grupo vecino. Cuando el anión α-bromopropionato ópticamente activo reacciona con hidróxido sódico acuoso diluido, se forma lactato sódico ópticamente activo. La reacción transcurre con *retención de configuración* en el átomo de carbono asimétrico.

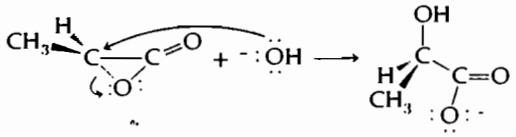


(*R*)-α-Bromopropionato |(*R*)-2-Bromopropanoato|

(*R*)-Lactato sódico |(*R*)-2-Hidroxipropanoato sódico|

Esta estereoquímica inesperada puede explicarse mediante *dos pasos de inversión*. El primero, un desplazamiento intramolecular de bromuro por el ion carboxilato, forma una α-lactona inestable. La posterior hidrólisis de la lactona conduce al producto observado.





PROBLEMA 9-30 Si se hidroliza α-bromopropionato ópticamente activo en base acuosa concentrada, el lactato producto de la reacción posee una configuración invertida respecto a la del producto de partida. Contraste este resultado con el proceso con retención comentado anteriormente.

PROBLEMA 9-31 La reacción del eritro-3-cloro-2-butanol (clorhidrina del 2-buteno) con base acuosa produce el glicol *meso* (2,3-butanodiol). Por el contrario, la correspondiente clorhidrina *treo* produce el glicol *dl*. Utilice dibujos tridimensionales para justificar estos procesos estereoespecíficos.

PROBLEMA 9-32 Sugiera un mecanismo para la siguiente reacción:

$$(C_2H_5)_2NCH_2\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 + H_2O \xrightarrow[H_2O]{NaOH} (C_2H_5)_2N\underset{\displaystyle CH_2OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$$

En este punto, el amplio potencial de la sustitución nucleófila sobre un átomo de carbono saturado debería ser ya obvio. En las secciones siguientes del capítulo se explorarán las aplicaciones de la reacción de sustitución a clases específicas de nucleófilos. A medida que vayamos avanzando, la base común para el tratamiento conjunto de las reacciones se irá haciendo más clara. Cada reacción implica la formación de un enlace entre un grupo alquilo (el átomo de carbono saturado) y un nucleófilo. A menudo se habla de estos procesos como de *reacciones de alquilación*, dado que se alquila un nucleófilo. (Recuerde las reacciones relacionadas de acilación del cap. 8.)

9-5 HALOGENURO COMO NUCLEOFILO. HALOGENOALCANOS

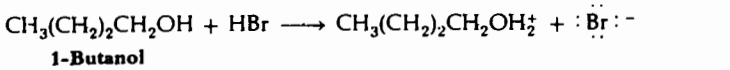
Los halogenuros (aniones de los halógenos) desempeñan un doble papel en las reacciones de sustitución nucleófila, dado que son buenos grupos salientes y también buenos nucleófilos. Los halogenuros son fácilmente asequibles a partir de sales inorgánicas y ácidos, siendo comúnmente utilizados en síntesis para convertir sustratos en intermedios más reactivos. Los alcoholes, por ejemplo, se convierten frecuentemente en halogenoalcanos, siendo luego desplazado el ion halogenuro en una posterior reacción de sustitución nucleófila.

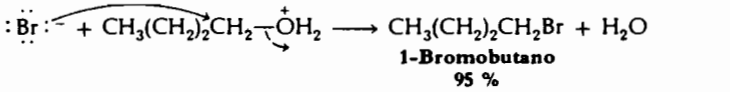
$$R{-}OH \xrightarrow{HBr} R{-}Br \xrightarrow{Nu:} R{-}Nu$$

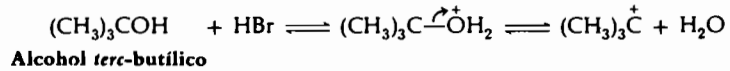
A. Halogenoalcanos a partir de alcoholes

El bromuro de hidrógeno es un excelente reactivo para convertir alcoholes en bromoalcanos. El primer paso de la reacción, la protonación por el ácido fuerte,

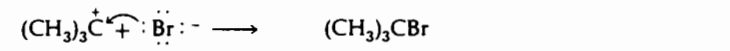
convierte el hidroxilo en agua, un buen grupo saliente. La posterior sustitución por bromuro transcurre por un mecanismo S_N1 o S_N2, según la estructura del alcohol.





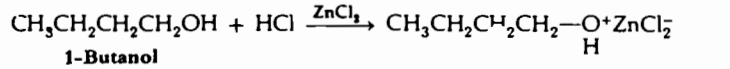


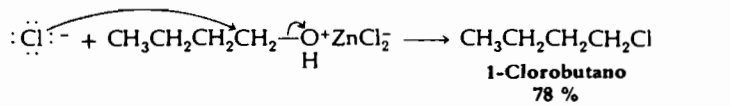
Alcohol *terc*-butílico
(2-Metil-2-propanol)



Bromuro de *terc*-butilo
(2-Bromo-2-metilpropano)
35 %

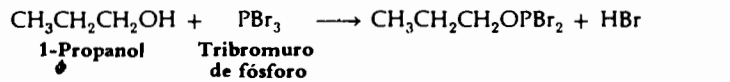
El ácido clorhídrico no es tan reactivo frente a los alcoholes como el ácido bromhídrico. Dado que el cloruro de hidrógeno es un ácido más débil que el bromuro de hidrógeno (tabla 6-1), la formación del alcohol protonado (*ion oxonio*) es menos favorable cuando el HCl es el reactivo. Además, en estas reacciones el cloruro es menos reactivo como nucleófilo que el bromuro (tabla 9-4) y, por consiguiente, también el paso de sustitución es menos favorable. A menudo se utiliza la adición de un ácido de Lewis (sec. 6-1*B*), como cloruro de cinc, para acelerar la reacción de los alcoholes con HCl.

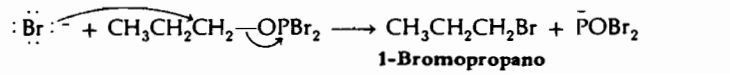




PROBLEMA 9-33 **La velocidad de reacción de los alcoholes con HCl-$ZnCl_2$ se ha utilizado como test de clasificación para diferenciar entre alcoholes primarios, secundarios y terciarios (el *test de Lucas*). Comente el hecho de que la reactividad de los alcoholes decrece en el orden terc > sec > pri cuando los alcoholes se tratan con HCl-$ZnCl_2$.**

El cloruro de tionilo y los halogenuros de fósforo se utilizan a menudo para convertir alcoholes en halogenoalcanos. La reacción es muy similar a la preparación de halogenuros de acilo a partir de ácidos carboxílicos (sec. 8-2*A*). El grupo hidroxilo se convierte en un éster inorgánico (un buen grupo saliente), siendo desplazado entonces por un ion halogenuro.



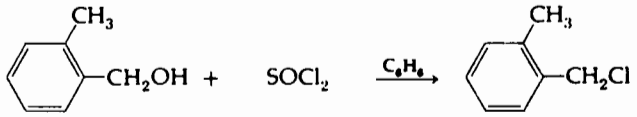


$$(CH_3)_3CCH_2OH + (C_6H_5)_3PCl_2 \xrightarrow{DMF} (CH_3)_3CCH_2Cl$$

Alcohol neopentílico (2,2-Dimetil-1-propanol) — **Diclorure de trifenilfosfina** — **Cloruro de neopentilo** (1-Cloro-2,2-dimetilpropano) **92 %**

$$CH_3OH + PI_3 \longrightarrow CH_3I$$

Metanol — **Triyoduro de fósforo** — **Yoduro de metilo** (Yodometano) **95 %**



$$+ SOCl_2 \xrightarrow{C_6H_6}$$

Alcohol α-metilbencílico — **Cloruro de tionilo** — **Cloruro de α-metilbencilo** **89 %**

Los cloro- y bromoalcanos se utilizan generalmente como intermedios de síntesis. Los cloroalcanos son menos caros, pero los bromoalcanos son más reactivos. Los yodoalcanos poseen una utilidad limitada; son caros y pueden promover reacciones secundarias. Si es preciso, suelen poder prepararse mediante la reacción del cloroalcano con yoduro sódico en exceso.

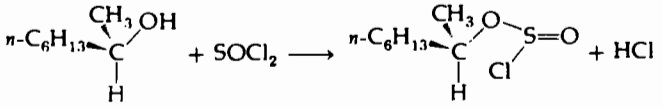
$$\underset{\text{1-Clorobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2Cl} + NaI(\text{exceso}) \xrightarrow{\text{Acetona}} \underset{\text{1-Yodobutano}}{CH_3CH_2CH_2CH_2I} + NaCl$$

La conversión de alcoholes en halogenuros de alquilo sigue normalmente un curso estereoquímico de inversión para la reacción S_N2 de alcoholes primarios y secundarios y de racemización a inversión para alcoholes terciarios. Sin embargo, la utilización del cloruro de tionilo proporciona un interesante ejemplo de cómo las condiciones de reacción pueden afectar la estereoquímica de la misma. La reacción del 2-octanol ópticamente activo con cloruro de tionilo en éter forma 2-clorooctano con retención de configuración. Si el disolvente es piridina, el curso estereoquímico es de inversión.

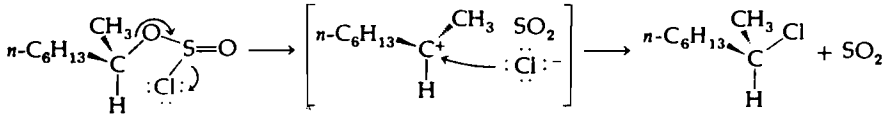
$$(R)\text{-2-Octanol} + SOCl_2 \xrightarrow{Et_2O} (R)\text{-2-Clorooctano} + SO_2 + HCl$$

$$(R)\text{-2-Octanol} + SOCl_2 \xrightarrow{\text{Piridina}} (S)\text{-2-Clorooctano} + SO_2 + C_5H_5\overset{+}{N}HCl^-$$

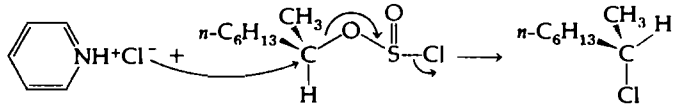
El intermedio formado inicialmente en la reacción del cloruro de tionilo es un clorosulfito. En éter, la mayoría del HCl generado durante la formación del clorosulfito se pierde, o al menos no está presente en forma de iones disociados. El cloruro para el paso de sustitución proviene de la descomposición del clorosulfito. Al separarse el dióxido de azufre, el cloruro queda orientado al mismo lado del átomo de carbono que reacciona. En éter, poco polar, la separación de cargas es desfavorable, de manera que el cloruro y el carbocatión se atraen entre sí constituyendo un *par iónico*. La posterior evolución hacia el producto tiene lugar con retención de configuración. Esta reacción, poco común, se denomina S_Ni —*sustitución, nucleófila, interna.*



Clorosulfito de alquilo



Cuando el disolvente es piridina, el cloruro permanece en la disolución polar en forma de cloruro de piridinio, de naturaleza salina. El ataque desde la cara posterior del clorosulfito de alquilo por parte del ion cloruro conduce al producto de inversión de configuración.



PROBLEMA 9-34 **Sugiera una reacción para la síntesis de cada uno de los siguientes halogenuros de alquilo a partir de los productos de partida indicados.**

a $C_6H_5CH_2Br$ **a partir de** $C_6H_5CH_2OH$

b (S)-$C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_3$ **a partir de** (R)-$C_6H_5\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$

c CH_3CH_2I **a partir de** CH_3CH_2OH

d (R)-$CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$ **a partir de** (R)-$CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

B. Métodos alternativos para la preparación de halogenoalcanos

Veremos en el capítulo 11 que los halogenoalcanos pueden prepararse fácilmente por adición de halógenos o de halogenuros de hidrógeno a los alquenos y alquinos. Estas síntesis se utilizan comercialmente y en el laboratorio.

$$\underset{\text{Etileno}}{CH_2{=}CH_2} + HCl \longrightarrow \underset{\substack{\text{Cloruro de etilo}\\ \text{(Cloroetano)}}}{CH_3CH_2Cl}$$

$$\underset{\text{Acetileno}}{CH{\equiv}CH} + Br_2 \longrightarrow \underset{\text{1,2-Dibromoeteno}}{BrCH{=}CHBr}$$

La industria química mundial produce grandes cantidades de compuestos orgánicos halogenados. La mayoría de estos compuestos se utilizan como disolventes o como productos de partida para síntesis posteriores. Un importante método industrial para la preparación de muchos de los cloroalcanos comunes es la cloración de alcanos.

La cloración de un hidrocarburo saturado es un proceso de sustitución en el que un átomo de cloro reemplaza a un hidrógeno. Sin embargo, el proceso es muy diferente a las reacciones de sustitución nucleófila consideradas en este

capítulo. La cloración, ampliamente utilizada en la industria, es una reacción homolítica a través de intermedios radicalarios (sec. 6-5*B*).

Aunque las reacciones radicalarias se considerarán en detalle en el capítulo 18, consideremos brevemente la conversión del metano en clorometano. La reacción se inicia mediante la ruptura homolítica de una molécula de cloro en dos radicales libres cloro. Un radical libre cloro es un intermedio muy reactivo que abstrae rápidamente un átomo de hidrógeno del metano. El radical libre metilo que se forma es también muy reactivo, combinándose con una molécula de cloro con formación de clorometano y de un nuevo radical libre cloro. Este inicia otra secuencia de reacción en un proceso repetitivo denominado *reacción en cadena*.

$$Cl_2 \xrightarrow[\text{o luz}]{\text{Calor}} 2\,:\dot{\underset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}}\cdot$$

Radical libre cloro

$$:\dot{\underset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}}\cdot + CH_4 \longrightarrow \cdot CH_3 + HCl$$

Metano — Radical libre metilo

$$\cdot CH_3 + Cl_2 \longrightarrow ClCH_3 + :\dot{\underset{\cdot\cdot}{\underset{\cdot\cdot}{Cl}}}\cdot$$

Clorometano

C. Hidrocarburos halogenados y medio ambiente

Los hidrocarburos halogenados han sido probablemente los compuestos químicos de mayor importancia para los especialistas en medio ambiente, al cual son generalmente extraños. No se descomponen fácilmente por los procesos naturales de oxidación atmosférica, luz solar y degradación biológica. Son, por consiguiente, persistentes y tienden a acumularse en partes específicas de la cadena vital.

El diclorodifeniltricloroetano (DDT) fue el primer hidrocarburo clorado de amplia utilización que fue prohibido. Se utilizó ampliamente en todo el mundo desde la década de 1940 hasta los primeros años 70, cuando fue prohibido en los Estados Unidos y en muchos otros países.

$(ClC_6H_4)_2CHCCl_3$

DDT

El DDT es un insecticida muy eficaz con toxicidad relativamente baja frente al hombre. Sin embargo, al igual que la mayoría de hidrocarburos halogenados, es insoluble en agua y soluble en los hidrocarburos apolares. Se acumula y persiste en el tejido graso de los animales. La cadena alimentaria de los animales pequeños (y potencialmente también la de los humanos) puede ser un punto de acumulación de cantidades tóxicas de este compuesto. Muchos insecticidas utilizados en lugar del DDT son derivados fosfóricos y, aunque son relativamente biodegradables, son mucho más tóxicos para el hombre (sec. 8-9*B*).

Otro grupo de hidrocarburos halogenados de importancia particular son los fluoroclorometanos y etanos. Estos compuestos, denominados generalmente *Freones*, se desarrollaron como gases refrigerantes.

Cl_3CF	Cl_2CF_2	$F_2ClCCClF_2$
Fluorotriclorometano (Freón 11)	Diclorodifluorometano (Freón 12)	1,2-Dicloro-1,1,2,2,-tetrafluoroetano (Freón 114)

A mediados de la década de los 70, cerca del 50 por 100 de pulverizadores a base de aerosoles producidos en los Estados Unidos utilizaban Freón 11 ó 12 como propelente. A medida que estos hidrocarburos halogenados son liberados en la atmósfera se acumulan en la estratosfera, donde son descompuestos fotoquímicamente por la luz del sol (cap. 21) para dar átomos de cloro (radicales libres). Se cree que los átomos de cloro catalizan la descomposición del ozono. Dado que el ozono elimina de la luz solar las radiaciones ultravioleta de corta longitud de onda, cualquier disminución en la concentración de ozono podría resultar perjudicial para el hombre.

9-6 OXIGENO Y AZUFRE COMO NUCLEOFILOS. ALCOHOLES, ETERES Y SULFUROS

Entre los reactivos más importantes de la química orgánica se encuentran compuestos en los que un átomo de oxígeno o azufre actúa como nucleófilo. Cuando se utilizan para la sustitución nucleófila sobre átomos de carbono saturados, proporcionan una ruta sintética hacia los éteres, los alcoholes, los sulfuros y otros compuestos químicos de laboratorio comunes. Si se consideran las reacciones de los nucleófilos oxigenados, así como las del grupo carbonilo, queda bien patente que el átomo de oxígeno desempeña un papel muy significativo en las reacciones de los compuestos orgánicos.

A. Sustitución por agua

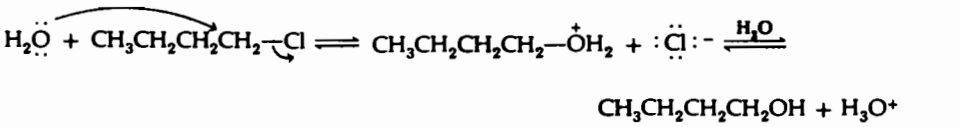
Ya hemos considerado muchos métodos generales para la formación de alcoholes. La reducción de grupos carbonilo mediante la adición de hidruro (secs. 7-4 y 8-5) o de reactivos organometálicos (secs. 7-5 y 8-6) son los procedimientos más importantes. Veremos en el capítulo 11 que la adición de agua a los alquenos es otro modo útil para la preparación de alcoholes.

Podría suponerse que la sustitución nucleófila por agua (o hidróxido) es otra ruta comúnmente utilizada para la preparación de alcoholes. Sin embargo, generalmente no se utiliza porque, en la mayoría de los casos, los grupos salientes favorables como los halogenuros o ésteres sulfónicos o carboxílicos derivan de los alcoholes. Industrialmente, la formación de alcoholes por hidrólisis se utiliza cuando los correspondientes derivados halogenados pueden prepararse económicamente a partir de hidrocarburos. En el laboratorio, el método de hidrólisis puede utilizarse por conveniencia sintética, pero se ha estudiado principalmente como ejemplo de la reacción de sustitución nucleófila.

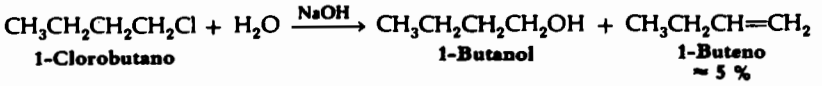
$$\underset{\text{Tolueno}}{C_6H_5CH_3} + Cl_2 \xrightarrow{\text{Luz}} \underset{\substack{\text{Cloruro de}\\ \text{bencilo}}}{C_6H_5CH_2Cl} \xrightarrow{H_2O} \underset{\text{Alcohol bencílico}}{C_6H_5CH_2OH}$$

$$\underset{\substack{\text{1-Cloropentano}\\ \textit{(Procedente de la}\\ \textit{halogenación del pentano)}}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2Cl} + H_2O \longrightarrow \underset{\text{1-Pentanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OH}$$

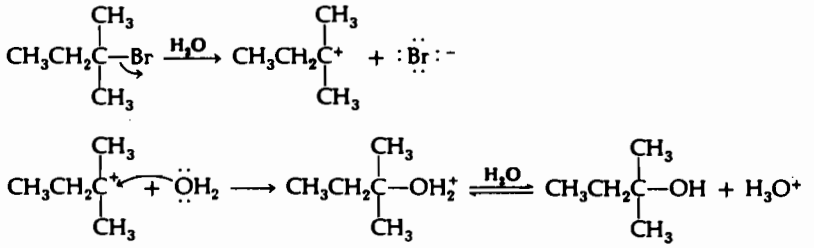
La mayoría de halogenoalcanos primarios reaccionan lentamente con el agua, formando el correspondiente alcohol primario mediante un mecanismo S_N2. El curso de la reacción es el opuesto al de la formación de halogenoalcanos a partir de alcoholes y halogenuros de hidrógeno.



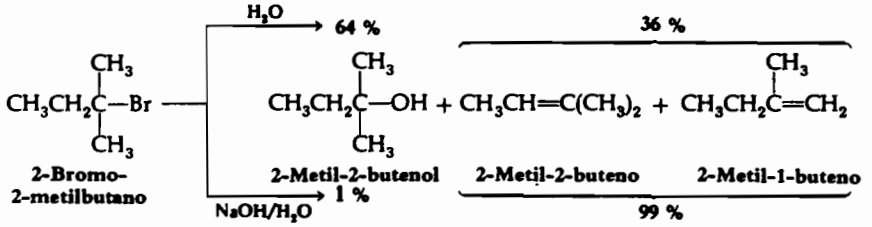
Si se adiciona hidróxido, mejor nucleófilo, la velocidad de reacción aumenta. No obstante, el hidróxido es una base fuerte, además de un nucleófilo. La eliminación de HCl compite con la sustitución, lo que acarrea la formación de una pequeña cantidad de alqueno.



Los halogenuros terciarios reaccionan con el agua mediante un mecanismo S_N1.



En el caso de estos sustratos impedidos estéricamente, la eliminación es una reacción competitiva significativa. Los halogenuros de alquilo terciarios originan productos olefínicos en competencia con la reacción S_N1, incluso en medio neutro. Si el nucleófilo es una base fuerte, el alqueno es el producto principal de la reacción.



PROBLEMA 9-35 **Las reacciones de los halogenoalcanos primarios, secundarios o terciarios con el agua (hidrólisis) transcurren por un mecanismo opuesto al de la formación del halogenoalcano a partir de alcoholes y halogenuros de hidrógeno. Por el con-**

trario, la hidrólisis de los halogenoalcanos mediante hidróxido acuoso es un proceso esencialmente irreversible. Justifique esta diferencia.

PROBLEMA 9-36 Justifique el hecho de que la lenta velocidad de hidrólisis de un cloroalcano primario pueda aumentarse considerablemente adicionando una pequeña cantidad de yoduro potásico.

$$CH_3CH_2CH_2Cl + H_2O \longrightarrow CH_3CH_2CH_2OH \quad \text{lenta}$$

pero

$$CH_3CH_2CH_2Cl + H_2O \xrightarrow{KI} CH_3CH_2CH_2OH \quad \text{rápida}$$

B. Sustitución por alcoholes

Cuando un alcohol es el nucleófilo que interviene en una sustitución nucleófila, el producto es un éter.

$$\underset{\text{1-Propanol}}{CH_3CH_2CH_2OH} + \underset{\text{Sulfato de dietilo}}{C_2H_5OSO_2OC_2H_5} \longrightarrow \underset{\substack{\text{Etil propil éter}\\ \text{85 \%}}}{CH_3CH_2CH_2OC_2H_5} + \underset{\substack{\text{Sulfato de}\\ \text{dietilo}}}{C_2H_5OSO_3H}$$

$$\underset{\text{Etanol}}{C_2H_5OH} + \underset{\substack{\text{2-Bromo-}\\ \text{2-metilbutano}}}{\begin{matrix}(CH_3)_2CBr\\ |\\ CH_3CH_2\end{matrix}} \xrightarrow{C_2H_5OH} \underset{\substack{\text{Etil 2-metil-2-butil éter}\\ \text{64 \%}}}{\begin{matrix}(CH_3)_2COC_2H_5\\ |\\ CH_3CH_2\end{matrix}}$$

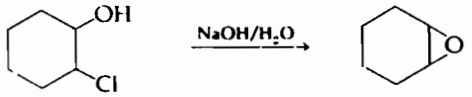
$$\underset{\substack{\text{Bromuro de}\\ \textit{terc}\text{-butilo}}}{(CH_3)_3CBr} + C_2H_5OH \xrightarrow{C_2H_5OH} \underset{\substack{\textit{terc}\text{-Butil etil éter}\\ \text{81 \%}}}{(CH_3)_3COC_2H_5}$$

Aunque la formación de éteres en condiciones neutras resulta en general satisfactoria, la utilización del alcóxido como nucleófilo más reactivo suele ser preferible. Los alcoholes son suficientemente ácidos (tabla 6-1) para poder convertirse fácilmente en sus correspondientes alcóxidos por tratamiento con sodio metálico o con una base fuerte. La reacción de un alcóxido con halogenuro de alquilo, conocida como *síntesis de Williamson*, es una ruta irreversible hacia los éteres.

$$\underset{\text{1-Propanol}}{CH_3CH_2CH_2OH} + Na \longrightarrow \underset{\text{Propóxido sódico}}{CH_3CH_2CH_2O^-Na^+} + \tfrac{1}{2}H_2$$

$$CH_3CH_2CH_2O^-Na^+ + CH_3CH_2I \xrightarrow{n\text{-PrOH}} \underset{\substack{\text{Etil propil éter}\\ \text{70 \%}}}{CH_3CH_2CH_2OCH_2CH_3}$$

$$\underset{\substack{\textit{terc}\text{-Butóxido}\\ \text{sódico}}}{(CH_3)_3CO^-Na^+} + \underset{\substack{\text{Sulfato de}\\ \text{dimetilo}}}{(CH_3O)_2SO_2} \xrightarrow{DMSO} \underset{\substack{\textit{terc}\text{-Butil metil éter}\\ \text{78 \%}}}{(CH_3)_3COCH_3}$$



2-Clorocielohexanol (Clorhidrina ciclohexénica) — **Oxido de ciclohexeno** (1,2-Epoxiciclohexano) **73 %**

PROBLEMA 9-37 | **Proponga mecanismos para la formación del *terc*-butil metil éter y del óxido de ciclohexeno mediante las reacciones que se acaban de indicar.**

La utilidad de un disolvente polar aprótico (sec. 9-3*D*), como el dimetil sulfóxido (DMSO) en reacciones de sustitución nucleófila, viene ilustrada por la preparación del éter dibutílico. El aumento en la nucleofilia del alcóxido repercute en un aumento del rendimiento de la reacción respecto a su realización en un disolvente hidroxílico.

$$CH_3CH_2CH_2CH_2O^-\,Na^+ + CH_3CH_2CH_2CH_2Cl \longrightarrow (CH_3CH_2CH_2CH_2)_2O$$

Butóxido sódico — **1-Cloro butano** — **Eter dibutílico**
En 1-Butanol 60 %
En DMSO 95 %

La eliminación puede ser una seria ruta competitiva en estas reacciones, dado que el alcóxido es una base fuerte, además de un buen nucleófilo. La sustitución es favorable cuando alcóxidos derivados de alcoholes primarios reaccionan con sustratos primarios, pero la utilización de nucleófilos o sustratos terciarios conduce a cantidades crecientes de alqueno. El impedimento estérico en los reactivos conduce normalmente a un aumento en la eliminación durante la sustitución.

$$CH_3(CH_2)_4CH_2OSO_2C_6H_5 + CH_3O^-\,Na^+ \xrightarrow{MeOH} CH_3(CH_2)_4CH_2OCH_3$$

Bencenosulfonato de hexilo — **Metóxido sódico** — **Hexil metil éter 90 %**

$$CH_3(CH_2)_4CH_2OSO_2C_6H_5 + (CH_3)_3CO^-K^+ \xrightarrow{t\text{-BuOH}}$$

***terc*-Butóxido potásico**

$$CH_3(CH_2)_4CH_2OC(CH_3)_3 + CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2$$

***terc*-Butil hexil éter 65 %** — **1-Hexeno 20 %**

$$(CH_3)_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3 + C_2H_5O^-\,Na^+ \xrightarrow{EtOH}$$

2-Bromo-2-metilbutano — **Etóxido sódico**

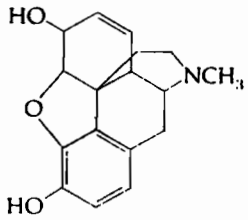
$$(CH_3)_2\underset{\displaystyle CH_3CH_2}{\underset{|}{C}}OC_2H_5 + (CH_3)_2C{=}CHCH_3 + CH_2{=}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}CH_2CH_3$$

Etil 2-metil-2-butil éter 2 % — **2-Metil-2-buteno** — **2-Metil-1-buteno** — **98 %**

Para llevar a cabo estas reacciones de sustitución conducentes a la formación de éteres, basta que la base sea suficientemente fuerte para formar el alcóxido. La preparación de éteres fenólicos, en cambio, se lleva a cabo utilizando bases

relativamente débiles, dado que los fenoles son más ácidos que los alcoholes (sec. 6-4). En algunos casos, incluso es posible alquilar selectivamente un nucleófilo oxigenado en presencia de otro.

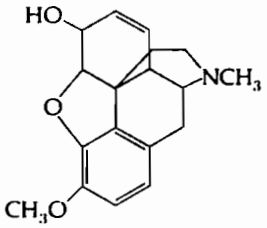
$$\underset{\text{Fenol}}{C_6H_5OH} + \underset{\text{Sulfato de dimetilo}}{CH_3OSO_2OCH_3} \xrightarrow{Na_2CO_3} \underset{\substack{\text{Anisol}\\(\text{Fenil metil éter})\\92\%}}{C_6H_5OCH_3}$$



Morfina

$$+ \quad C_6H_5\overset{+}{N}(CH_3)_3\,\bar{O}C_2H_5 \xrightarrow{C_2H_5OH}$$

Etóxido de feniltrimetilamonio



$$+ \; C_6H_5N(CH_3)_2$$

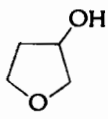
Codeína

PROBLEMA 9-38 | **Comente el papel del etóxido de feniltrimetilamonio en la formación de la codeína a partir de la morfina.**

El método de Williamson es particularmente útil para la preparación de éteres mixtos, es decir, los que contienen dos grupos diferentes unidos al átomo de oxígeno. Cuando se requieren éteres simétricos, se prefiere normalmente la deshidratación de alcoholes. La deshidratación del etanol es un método comercial para la preparación del éter dietílico («éter»).

$$\underset{\text{Etanol}}{2C_2H_5OH} \xrightarrow[\approx 140^\circ]{H_2SO_4} \underset{\substack{\text{Eter dietílico}\\>95\ \%}}{C_2H_5OC_2H_5} + H_2O$$

$$\underset{\substack{\text{2-Cloroetanol}\\(\text{Clorhidrina etilénica})}}{HOCH_2CH_2Cl} \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\substack{\text{Bis-(2-cloroetil) éter}\\75\ \%}}{ClCH_2CH_2OCH_2CH_2Cl} + H_2O$$

$$\underset{\text{1,2,4-Trihidroxibutano}}{HOCH_2CH_2CH(OH)CH_2OH} \xrightarrow[\approx 200^\circ]{p\text{-}CH_3C_6H_4SO_3H} \underset{\substack{\text{3-Hidroxitetrahidrofurano}\\88\ \%}}{\text{  }} + H_2O$$

El método de deshidratación para la preparación de éteres simétricos se limita normalmente a la preparación de éteres derivados de alcoholes primarios, ya que los alcoholes secundarios y terciarios tienden a experimentar eliminación. Las reacciones se llevan a cabo normalmente a temperaturas superiores a los 100° y utilizandõ ácido sulfúrico o fosfórico concentrado como agente deshidratante. El proceso se inicia mediante la protonación del alcohol por el ácido fuerte, continuando con el ataque de una segunda molécula de alcohol que desplaza agua de la primera.

$$CH_3CH_2OH + H_2SO_4 \rightleftharpoons CH_3CH_2\overset{+}{O}H_2 + HSO_4^-$$

$$CH_3CH_2\ddot{O}H + CH_3CH_2\text{–}\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_2O$$

Cuando se trata el etanol con ácido sulfúrico concentrado a bajas temperaturas, puede aislarse un sulfato de alquilo.

$$C_2H_5OH + H_2SO_4 \xrightarrow{0^\circ} \underset{\text{Sulfato de etilo}}{C_2H_5OSO_3H} + H_2O$$

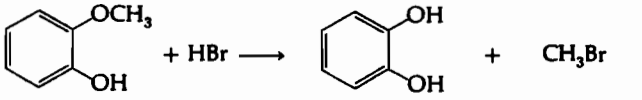
Otro mecanismo propuesto para la reacción de deshidratación implica la sustitución nucleófila sobre el sulfato de alquilo mediante alcohol.

$$O{=}S(=O)(OH)\text{–}\ddot{O}:^- + CH_3CH_2\text{–}\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow CH_3CH_2OSO_3H + H_2O$$

$$CH_3CH_2\ddot{O}H + CH_3CH_2\text{–}OSO_3H \longrightarrow CH_3CH_2OCH_2CH_3 + H_2SO_4$$

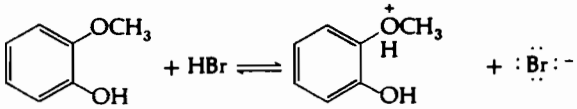
PROBLEMA 9-39 **El bisulfato es algo más nucleófilo que el etanol. ¿Qué relevancia tiene este hecho de cara a la elección de uno de los dos mecanismos propuestos anteriormente para la formación del éter en ácido sulfúrico?**

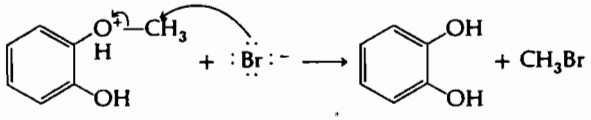
Los éteres son compuestos orgánicos relativamente estables. Normalmente, sólo son atacados por HI o HBr concentrados y calientes.



o-Hidroxianisol (Guayacol) — **1,2-Dihidroxibenceno** (Catecol) **87 %** — **Bromuro de metilo**

La ruptura de los éteres es una sustitución nucleófila mediante halogenuro, con alcohol como grupo saliente.





PROBLEMA 9-40

Un éter no simétrico puede romperse conduciendo a dos mezclas alcohol-halogenoalcano diferentes.

$$ROR' \xrightarrow{HI} \begin{matrix} ROH + R'I \\ \text{o bien} \\ RI + R'OH \end{matrix}$$

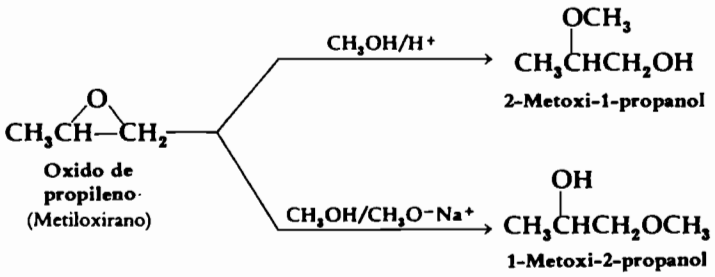
Prediga la forma principal de ruptura del bencil metil éter y explique el fundamento de su elección.

PROBLEMA 9-41

En la práctica, la ruptura de éteres se lleva a cabo utilizando un gran exceso de HI. A menudo se aísla el yodoalcano en vez del alcohol. Explique este hecho experimental.

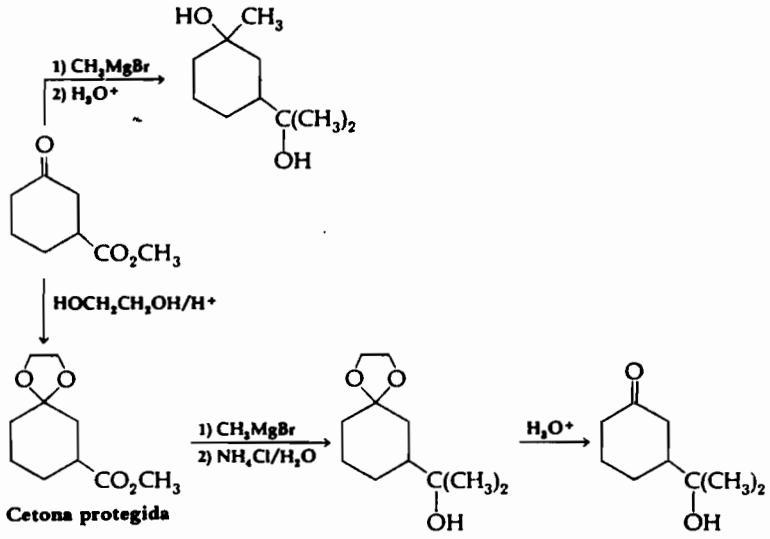
PROBLEMA 9-42

Los epóxidos son éteres que resultan fácilmente atacados por los reactivos ácidos y básicos. Justifique los diferentes productos obtenidos al tratar el óxido de propileno, un epóxido no simétrico, con metanol en medio ácido o básico.



La estabilidad de los éteres los hace útiles como *grupos protectores* a lo largo de secuencias sintéticas. A menudo es necesario llevar a cabo una reacción en un grupo funcional cuando otro grupo funcional de la misma molécula también podría reaccionar. Para evitar que haya reacción en una de las posiciones, se convierte ese grupo funcional en algún derivado estable en las condiciones de reacción. Una vez se ha completado la reacción deseada, se elimina el grupo protector para recuperar el producto o progresar en la síntesis.

Los acetales (sec. 7-3) son éteres estables frente a las bases, pero que resultan fácilmente eliminados con ácido diluido. Se utilizan para proteger aldehídos y cetonas. Veremos en los capítulos 14 y 16 que se han desarrollado una gran variedad de grupos protectores para aplicaciones sintéticas específicas.

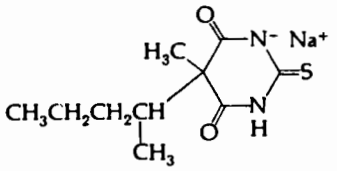


La palabra «éter» trae a la mente de mucha gente la idea de anestesia. El éter dietílico ha sido uno de los anestésicos más utilizados. Es un buen relajante muscular, pero su acción es corta. También se ha utilizado como anestésico el éter divinílico, pero puede conducir a un nivel de inconsciencia muy profundo.

La elevada inflamabilidad de los éteres de bajo peso molecular origina un peligro de incendio o explosión. El éter dietílico ha sido poco a poco sustituido por otros anestésicos. El ciclopropano y el halotane encuentran una aplicación creciente. El pentotal sódico es muy utilizado como anestésico intravenoso.



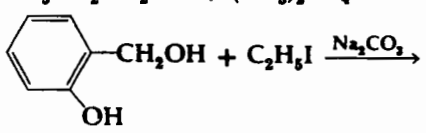
Ciclopropano **Halotane**



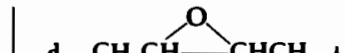
Pentotal sódico

PROBLEMA 9-43 **Prediga los productos principales de las siguientes reacciones:**

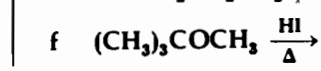
a $CH_3CH_2CH_2OH + (CH_3)_2SO_4 \longrightarrow$

b 

c $(CH_3)_2CHOC_6H_5 \xrightarrow[\Delta]{HI}$

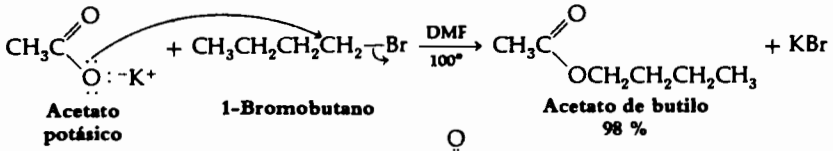
d 

e 

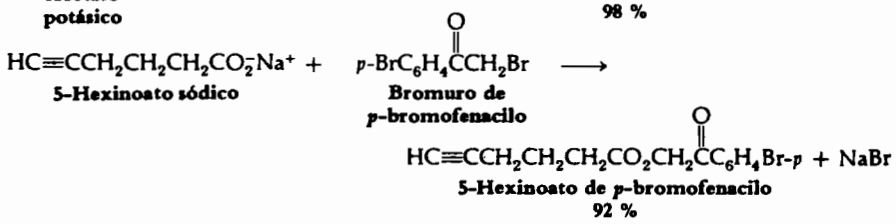
f 

C. Sustitución por carboxilato

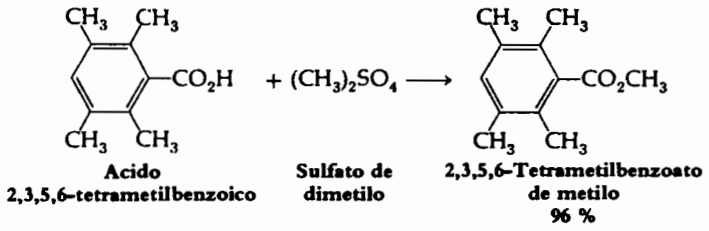
Los ésteres se preparan normalmente por sustitución nucleófila mediante un alcohol sobre el átomo de carbono carbonílico de los ácidos carboxílicos o sus derivados. El método conduce a la acilación de un alcohol (sec. 8-3*A*). La alquilación del átomo de oxígeno de una sal de ácido carboxílico (carboxilato) constituye otra ruta hacia los ésteres.



Acetato potásico — 1-Bromobutano — Acetato de butilo 98 %

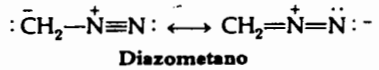


5-Hexinoato sódico — Bromuro de *p*-bromofenacilo — 5-Hexinoato de *p*-bromofenacilo 92 %



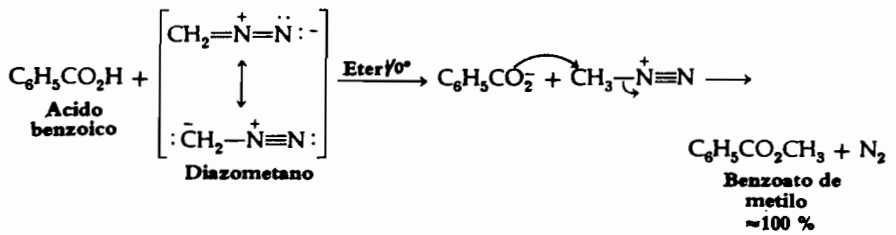
Acido 2,3,5,6-tetrametilbenzoico — Sulfato de dimetilo — 2,3,5,6-Tetrametilbenzoato de metilo 96 %

El diazometano es un interesante agente alquilante que puede utilizarse para preparar ésteres metílicos a partir de ácidos carboxílicos. La molécula de diazometano se representa adecuadamente en forma de un híbrido de resonancia.



Diazometano

En presencia de una fuente de protones, el diazometano se convierte en un agente metilante muy reactivo. Su elevada reactividad es el resultado de la presencia de un excelente grupo saliente: el nitrógeno gaseoso.

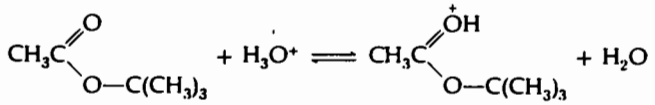


Acido benzoico — Diazometano — Benzoato de metilo ≈100 %

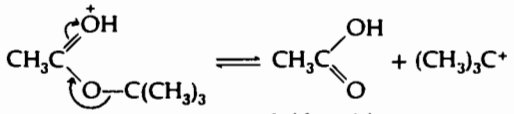
El diazometano es un *gas tóxico* que se utiliza normalmente en solución etérea a baja temperatura. En ciertas circunstancias, *explota violentamente. El diazometano debe manejarse con sumo cuidado* y en pequeña cantidad.

La esterificación catalizada por ácido y la hidrólisis de ésteres implican normalmente la formación o ruptura del enlace entre el átomo de carbono carbonílico y el átomo de oxígeno del alcohol (sec. 8-3). Se forma o rompe un enlace *acilo-oxígeno*. Teniendo en cuenta que en la alquilación de nucleófilos tipo carboxilato se forma un enlace *alquilo-oxígeno*, ¿podría existir el correspondiente mecanismo de hidrólisis?

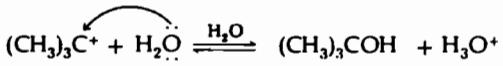
La hidrólisis de los ésteres transcurre con ruptura alquilo-oxígeno cuando la ruptura del enlace carbono-oxígeno conduce a la formación de un carbocatión relativamente estable. La reacción es un proceso S_N1 en el que el grupo saliente es un ácido carboxílico.



Acetato de *terc*-butilo



Acido acético

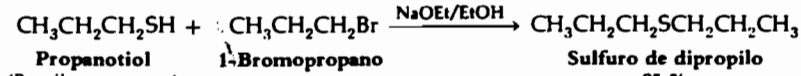


Alcohol *terc*-butílico

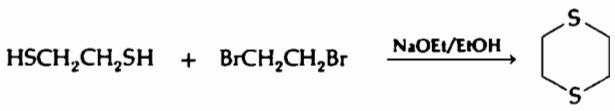
PROBLEMA 9-44 **Muestre cómo puede utilizarse agua marcada con oxígeno-18 para verificar la ruptura alquilo-oxígeno en la hidrólisis catalizada por ácido del acetato de *terc*-butilo.**

D. Sustitución por nucleófilos del azufre

Ya nos hemos encontrado con los tioles como nucleófilos al estudiar las adiciones y sustituciones sobre el grupo carbonilo (secs. 7-3*C* y 8-3*D*). Los tioles son también nucleófilos eficaces en la sustitución sobre átomos de carbono saturados. Para preparar sulfuros (tioéteres) se utiliza una reacción análoga a la síntesis de Williamson.



Propanotiol (Propil mercaptano) — **1-Bromopropano** — **Sulfuro de dipropilo** 85 %



1,2-Etanoditiol — **1,2-Dibromoetano** — **1,4-Ditiano** 60 %

$$CH_3SH + (CH_3)_2CHCH_2Br \xrightarrow{NaOEt/EtOH} CH_3SCH_2CH(CH_3)_2$$

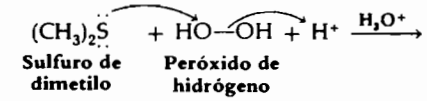
Metanotiol (Metil mercaptano) — **Bromuro de isobutilo** (1-Bromo-2-metilpropano) — **Isobutil metil sulfuro** 95 %

Los sulfuros reaccionan con los halogenuros de alquilo con formación de un tercer enlace sobre el átomo de azufre. El producto posee una carga positiva formal sobre el átomo de azufre y se conoce como *sal de sulfonio*. Las sales de sulfonio son sólidos inodoros, de elevado punto de fusión. Sus propiedades están en marcado contraste con las de los reactivos de los que normalmente derivan.

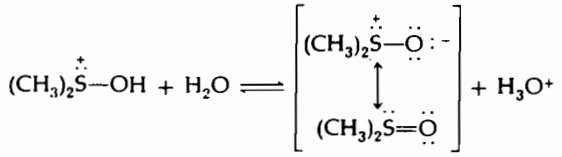
$$CH_3SCH_3 + CH_3I \longrightarrow (CH_3)_3S^+I^-$$

Sulfuro de dimetilo p.eb. 37° — **Yoduro de metilo** p.eb. 42° — **Yoduro de trimetilsulfonio** p.f. 207°

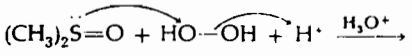
La oxidación de los sulfuros mediante peróxidos puede representarse como una sustitución nucleófila del átomo de azufre sobre un átomo de oxígeno. En el primer paso de la oxidación se forman sulfóxidos, y sulfonas en el segundo. Normalmente, pueden controlarse las condiciones de reacción con objeto de aislar el sulfóxido o la sulfona.

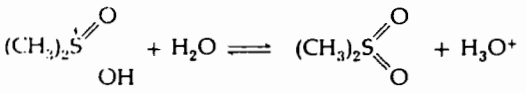


Sulfuro de dimetilo — **Peróxido de hidrógeno**



Dimetil sulfóxido (DMSO)





Dimetil sulfona

Muchos nucleófilos inorgánicos del azufre se utilizan para introducir azufre en compuestos orgánicos mediante reacciones de sustitución.

$$^+NaS{-}SNa^+ + 2CH_3CH_2I \longrightarrow CH_3CH_2S{-}SCH_2CH_3 + 2NaI$$

Disulfuro sódico — **Yoduro de etilo** — **Disulfuro de dietilo**

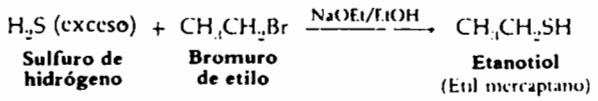
$$Na^+SCN + (CH_3)_2CHBr \xrightarrow{EtOH} (CH_3)_2CHSCN + NaBr$$

Tiocianato sódico — **Bromuro de isopropilo** — **Tiocianato de isopropilo** 79 %

$$Na_2SO_3 + C_6H_5CH_2Cl \longrightarrow C_6H_5CH_2SO_3^-Na^+ + NaCl$$

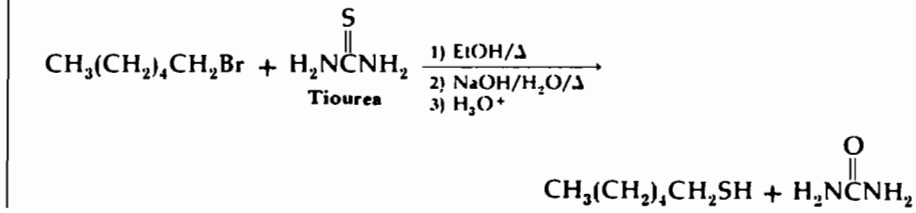
Sulfito sódico — **Cloruro de bencilo** — **Bencenosulfonato sódico**

Cuando se utiliza sulfuro de hidrógeno para preparar tioles (mercaptanos) por este método, se emplea una gran cantidad de reactivo para minimizar la posterior conversión del tiol en un sulfuro.

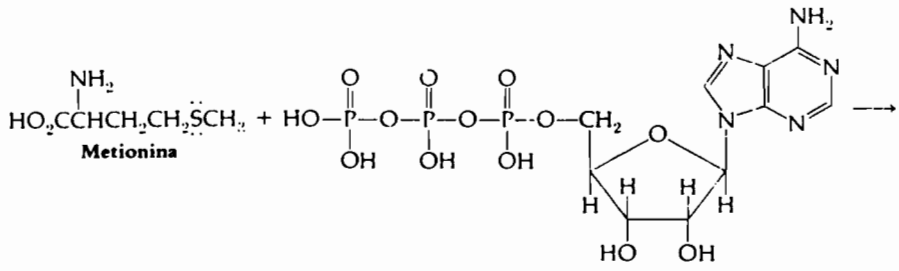


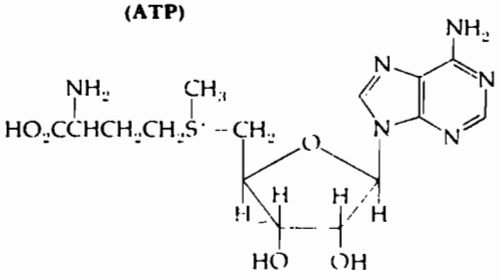
PROBLEMA 9-45 **Si se hacen reaccionar cantidades equimolares de sulfuro de hidrógeno y de bromuro de etilo en etóxido sódico-etanol, se forma un sulfuro juntamente con etanotiol. Prediga la estructura del sulfuro y justifique su formación.**

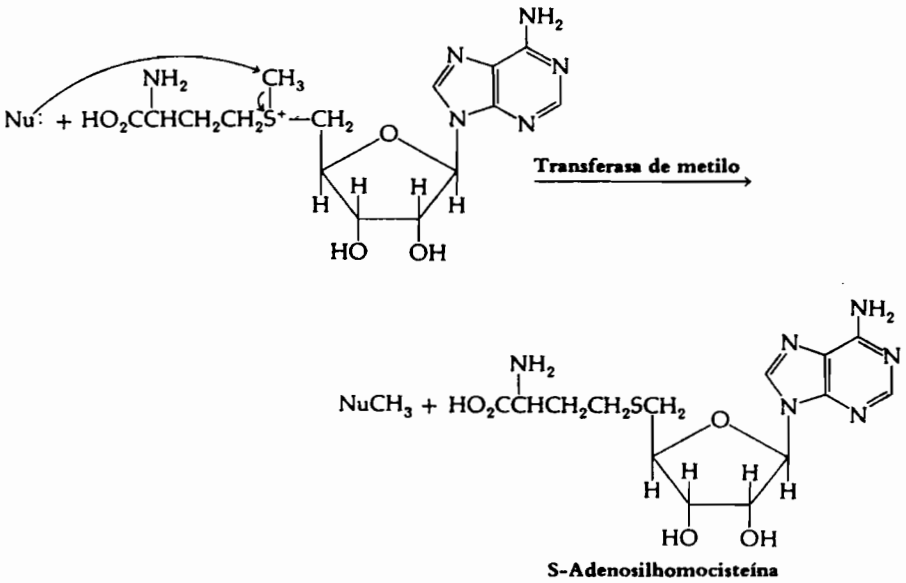
PROBLEMA 9-46 **Para evitar la formación de sulfuro y la toxicidad y olor desagradable del H_2S durante la formación de tioles, se utiliza a menudo tiourea como reactivo, un compuesto sólido. Sugiera un mecanismo para esta reacción.**



La metionina, un aminoácido esencial para los mamíferos, es un sulfuro que contiene un grupo *S*-metilo. Actúa como *agente metilante biológico*, es decir, como fuente de grupos metilo. El átomo de azufre de la metionina se convierte primero en una sal de sulfonio (un buen grupo saliente) mediante sustitución nucleófila del sustituyente fosfato del trifosfato de adenosina (ATP, sec. 8-9*B*). La transferencia de metilo (alquilación) desde el ion sulfonio a otro nucleófilo, como una amina (sec. 9-7*A*), está catalizada por la enzima transferasa de metilo.







S-Adenosilhomocisteína

PROBLEMA 9-47

Los éteres, en condiciones especiales, pueden formar sales de oxonio, análogos oxigenados de las sales de sulfonio. El tetrafluoroborato de trimetiloxonio, por ejemplo, es un sólido blanco, de p.f. 220°, estable si se conserva frío y en ausencia de humedad.

$(CH_3)_3O^+BF_4^-$

a ¿Qué propiedad sintética útil predecería para esta sal de oxonio?

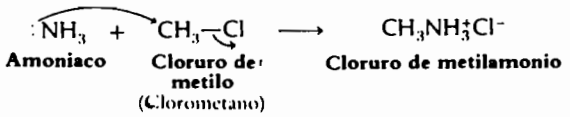
b ¿Por qué cree usted que se utiliza el tetrafluoroborato como anión y no uno de los halogenuros?

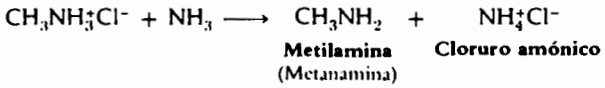
9-7 NITROGENO Y FOSFORO COMO NUCLEOFILOS. AMINAS

Nos encontramos anteriormente con la propiedad nucleófila de las aminas al considerar las reacciones de adición (sec. 7-8) y sustitución (sec. 8-4) sobre el grupo carbonilo. Veremos en esta sección que muchas de las reacciones de las aminas implican sustituciones nucleófilas sobre átomos de carbono saturados. El método más común para la preparación de aminas es a través de la sustitución mediante amoniaco u otras aminas, si bien la reducción de amidas (sec. 8-5*B*) y la de nitrilos (sec. 7-9) también se utiliza.

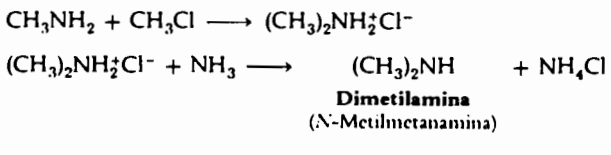
A. Sustitución por amoniaco y aminas

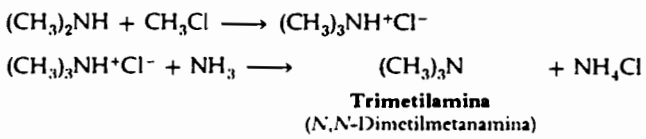
La metilamina se prepara comercialmente mediante la reacción del amoniaco con cloruro de metilo. Hace falta un exceso de amoniaco para captar el HCl producido y también para minimizar la alquilación adicional de la amina.



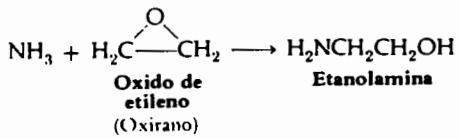


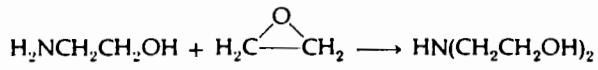
Si no se utiliza en la reacción exceso de amoniaco, se forma una mezcla de aminas primarias, secundarias y terciarias. En cada paso del proceso, la sal de amonio, no nucleófila, se convierte en una amina, nucleófila, mediante un equivalente de amoniaco.

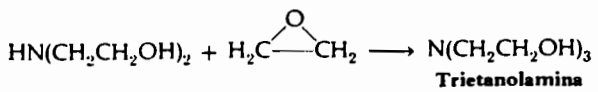




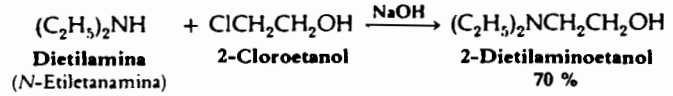
El amoniaco reacciona fácilmente con el óxido de etileno para formar la etanolamina, de importancia industrial. La reacción de la etanolamina con óxido de etileno adicional produce las di- y trietanolaminas.

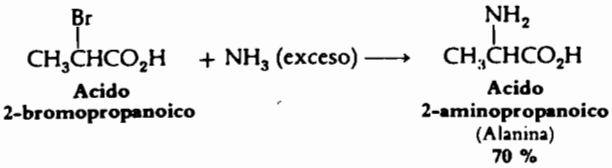


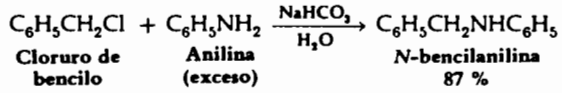


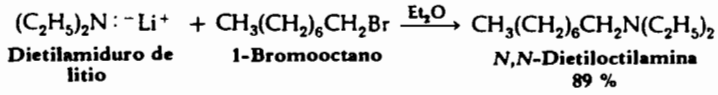


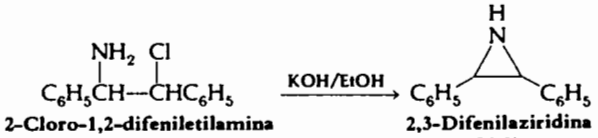
A menudo pueden sintetizarse selectivamente aminas primarias, secundarias o terciarias mediante la elección de los reactivos y el control de sus concentraciones. Puede utilizarse una base distinta a la amina en exceso para captar el ácido producido. Alternativamente, el nucleófilo puede ser la base conjugada de la amina.





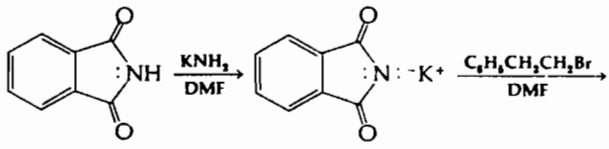


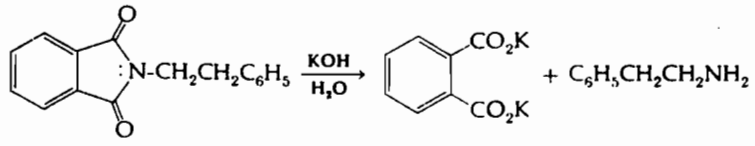




PROBLEMA 9-48 **Explique el hecho de que la *treo*-2-cloro-1,2-difeniletilamina ópticamente pura conduzca a 2,3-difenilaziridina ópticamente inactiva por tratamiento con etanol en medio básico.**

La *síntesis de Gabriel* constituye una ruta específica para aminas primarias. El nucleófilo nitrogenado es un anión, la sal potásica de la ftalimida. La reacción con un halogenoalcano forma una *N*-alquilftalimida, que no continúa alquilándose. La posterior hidrólisis produce una alquilamina. Esta reacción se ha utilizado para preparar una gran variedad de aminas primarias.





Las aminas primarias reaccionan con el ácido nitroso (HNO_2) para formar *sales de diazonio*. Las derivadas de aminas aromáticas (anilinas) son relativamente estables por debajo de 0°. Se trata de importantes intermedios en muchas reacciones de sustitución de moléculas aromáticas (sección 13-4*E* y 13-6*B*). Las sales de diazonio alifáticas son muy inestables, perdiendo muy fácilmente nitrógeno ga-

seoso para dar los productos esperados de un carbocatión intermedio. El ácido nitroso es inestable y normalmente se genera en el medio de reacción a partir de nitrito sódico y ácido acuoso.

$$\underset{\text{Anilina}}{C_6H_5NH_2} + NaNO_2 \xrightarrow[0^\circ]{HCl/H_2O} \underset{\text{Cloruro de bencenodiazonio}}{C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N:\ Cl^-}$$

$$\underset{\text{Isopropilamina (2-Aminopropano)}}{(CH_3)_2CHNH_2} + NaNO_2 \xrightarrow{HCl/H_2O} \underset{(\textit{Muy inestable})}{(CH_3)_2CHN_2^+\ Cl^-} \longrightarrow$$

$$\underset{\text{Cloruro de isopropilo (2-Cloropropano)}}{(CH_3)_2CHCl} + \underset{\text{Alcohol isopropílico (2-Propanol)}}{(CH_3)_2CHOH} + \underset{\text{Propeno}}{CH_2{=}CHCH_3} + N_2$$

El ácido nitroso es una fuente del agente nitrosante N_2O_3, sobre el que la amina ataca nucleófilamente. Una serie de pasos de transferencia protónica seguidos por pérdida de agua conducen al ion diazonio.

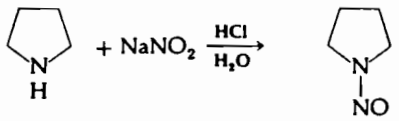
$$R-\ddot{N}H_2 + O{=}N-\ddot{O}-N{=}O \longrightarrow R-\overset{+}{N}H_2-N{=}O + NO_2^-$$

$$R-\overset{+}{N}H_2-N{=}O \rightleftharpoons \underset{\textit{N-Nitrosoamina}}{R-NH-N{=}O} + H^+$$

$$R-NH-N{=}O \rightleftharpoons R-N{=}N-OH$$

$$R-N{=}N-OH + H^+ \rightleftharpoons R-\overset{\cdot\cdot}{N}{=}\overset{\cdot\cdot}{N}-\overset{+}{O}H_2 \longrightarrow \underset{\textit{Ion diazonio}}{R-\overset{+}{N}\equiv N:} + H_2O$$

Cuando el nucleófilo es una amina secundaria, puede aislarse la *N*-nitrosoamina. *Casi todas las N-nitrosoaminas presentan actividad carcinógena* (sec. 13-8*D*), y deben manejarse cuidadosamente. Las aminas terciarias forman sales nitrosoamónicas inestables que se descomponen en una variedad de productos.



Pirrolidina **N-Nitrosopirrolidina**

PROBLEMA 9-49 | **¿Por qué las *N*-nitrosoaminas formadas a partir de aminas secundarias no conducen a iones diazonio?**

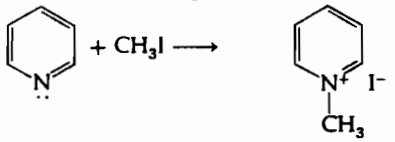
B. Sustitución por aminas terciarias

Cuando el par electrónico situado sobre el átomo de nitrógeno forma un nuevo enlace, se asigna una carga positiva al átomo tetracoordinado resultante (sec. 1-4). Si la amina original era primaria o secundaria, el producto es una *sal amónica* que puede perder fácilmente un protón para formar una amina (sec. 9-7*A*).

Cuando una amina terciaria forma un enlace con un átomo de carbono, el nitrógeno tetracoordinado resultante no posee ningún átomo de hidrógeno. El producto es una *sal de amonio cuaternario*. Las sales de amonio cuaternario son sólidos inodoros y neutros, en contraste con las aminas, líquidas y con olor a pescado, a partir de las que normalmente se preparan.

$(CH_3)_3N: + CH_3I \longrightarrow (CH_3)_4N^+I^-$

Trimetilamina (p.eb. 3°) — **Yoduro de metilo (p.eb. 42°)** — **Yoduro de tetrametilamonio (p.f. 230°)**



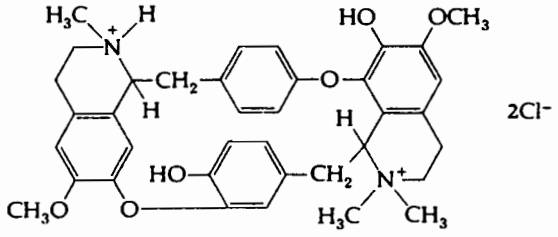
Piridina (p.eb. 115°) — **Yoduro de *N*-metilpiridinio (p.f. 118°)**

Los grupos amonio cuaternarios son parte importante de muchas moléculas biológicamente activas. La acetilcolina es una sal de amonio cuaternario esencial para la neurotransmisión (sec. 8–9*B*).

$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CH_2O_2CCH_3$

Acetilcolina

Algunos compuestos de amonio cuaternario bloquean la transmisión nerviosa. Los alcaloides del curare, de origen natural, son poderosos relajantes musculares. Muchos compuestos de amonio dicuaternario poseen actividad biológica similar a la del curare cuando la distancia entre sus átomos de nitrógeno es similar a la que existe en el curare. El bromuro de decametonio se utiliza medicinalmente de esta manera.



Cloruro de tubocurarina (Curare)

$2(CH_3)_3N + Br(CH_2)_{10}Br \longrightarrow (CH_3)_3\overset{+}{N}(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(CH_3)_3\ 2Br^-$

Trimetilamina — **1,10-Dibromodecano** — **Dibromuro de decametonio**

PROBLEMA 9-50 **El dibromuro de decametonio posee una utilidad limitada como relajante muscular durante operaciones quirúrgicas a causa de que es relativamente inerte a la degradación biológica y, por consiguiente, tiene efectos de larga duración. La succinoilcolina es un anestésico mejor.**

$(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CH_2O_2CCH_2CH_2CO_2CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$

Succinoilcolina

a ¿Por qué predeciría usted que la succinoilcolina tenga un efecto fisiológico similar al del dibromuro de decametonio?

b ¿Por qué la succinoilcolina se degrada metabólicamente con más facilidad?

Para su utilización comercial como detergentes, los ácidos grasos se convierten en aminas y después en sales de amonio cuaternario. Estos tensioactivos catiónicos (sec. 8-3C) son útiles para aplicaciones de limpieza antiséptica a causa de las propiedades bacteriostáticas que les imparte el grupo amonio cuaternario.

$$\text{Grasa animal} \xrightarrow{NaOH} \underset{\substack{\text{Acido esteárico}\\ \textit{Un posible ácido graso}}}{n\text{-}C_{17}H_{35}CO_2H} \xrightarrow[\Delta]{NH_3} n\text{-}C_{17}H_{35}CONH_2 \xrightarrow[(-H_2O)]{\Delta}$$

$$n\text{-}C_{17}H_{35}C{\equiv}N \xrightarrow[\text{Presión}]{H_2/Ni} \underset{\text{Octadecilamina}}{n\text{-}C_{17}H_{35}CH_2NH_2}$$

$$n\text{-}C_{17}H_{35}CH_2NH_2 + 3CH_3Cl \longrightarrow \underset{\substack{\text{Cloruro de } N,N,N\text{-Trimetil-}\\ \text{octadecilamonio}\\ \textit{Jabón catiónico}}}{n\text{-}C_{17}H_{35}CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3Cl^-}$$

El peróxido de hidrógeno y los peroxiácidos oxidan las aminas terciarias a *óxidos de amina*. La reacción es similar a la oxidación de los sulfuros (sec. 9-6*D*). Los óxidos de amina se utilizan principalmente como intermedios en ciertas reacciones de eliminación (sec. 10-5*E*) y transposición (sec. 19-2).

$$\underset{\substack{\text{Trimetilamina}\\ \text{(p.eb. 3°)}}}{(CH_3)_3N:} + H_2O_2 \longrightarrow \underset{\substack{\text{Oxido de}\\ \text{trimetilamina}\\ \text{(p.f. 208°)}}}{(CH_3)_3\overset{+}{N}{-}\ddot{O}:^-} + H_2O$$

PROBLEMA 9-51 **Proponga un mecanismo para la oxidación de la trimetilamina a óxido de trimetilamina.**

C. Otros nucleófilos nitrogenados

Cuando se utilizan aminas como reactivos nucleófilos en reacciones de sustitución, su carácter básico puede ocasionar una eliminación competitiva. Una ruta alternativa para la introducción de un átomo de nitrogeno consiste en la utilización del ion azida, muy nucleófilo. El ion azida es una base débil, por lo que la eliminación queda minimizada. La posterior reducción de la azida alquílica formada conduce a una amina. Un problema importante asociado a esta secuencia sintética es el de que *las azidas alquílicas de bajo peso molecular pueden ser explosivas.* Las reacciones deben llevarse a cabo cuidadosamente y en pequeña escala.

$$\underset{\substack{\text{Tosilato de}\\ \text{bencilo}}}{C_6H_5CH_2OTs} + \underset{\text{Azida Sódica}}{Na^+:\bar{N}{=}\overset{+}{N}{=}\bar{N}:} \xrightarrow{MeOH} \underset{\substack{\text{Azida de}\\ \text{bencilo}}}{C_6H_5CH_2N_3} \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ LiAlH_4/Et_2O} \underset{\substack{\text{Bencilamina}\\ \text{94 \%}}}{C_6H_5CH_2NH_2}$$

La hidrazina, una diamina, se alquila con facilidad. Dado que ambos átomos de nitrógeno pueden actuar como nucleófilos, la naturaleza del producto que se forma puede controlarse mediante las cantidades de los reactivos.

$$\underset{\text{Hidrazina (exceso)}}{H_2NNH_2} + \underset{\text{1-Yodopropano}}{CH_3CH_2CH_2I} \xrightarrow{Na_2CO_3} \underset{\text{Propilhidrazina}}{CH_3CH_2CH_2NHNH_2}$$

$$H_2NNH_2 + \underset{\text{Yoduro de metilo}}{2CH_3I} \xrightarrow{Na_2CO_3} \underset{\text{1,1-Dimetilhidrazina}}{H_2NN(CH_3)_2}$$

PROBLEMA 9-52 **Justifique el hecho de que cuando se alquila la hidrazina con yoduro de metilo esté favorecido el producto 1,1-dimetilado sobre el 1,2-dimetilado**

La formación y reducción de isocianatos es una ruta hacia las metilaminas secundarias.

$$\underset{\text{Yoduro de etilo}}{CH_3CH_2I} + \underset{\text{Isocianato sódico}}{Na^+ : \ddot{\underset{\cdot\cdot}{N}}{=}C{=}O} \longrightarrow \underset{\text{Isocianato de etilo}}{CH_3CH_2N{=}C{=}O} \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ LiAlH_4/Et_2O} \underset{\substack{\textit{N}\text{-Metiletilamina}\\ 78\ \%}}{CH_3CH_2NHCH_3}$$

PROBLEMA 9-53 **Proponga un método para llevar a cabo cada una de las siguientes síntesis utilizando los productos de partida indicados y cualquier otro reactivo necesario:**

a Butilamina a partir de 1-butanol

b *N,N*-Dimetilpropilamina a partir de dimetilamina

c 2-Etil-1-isopropilhidrazina a partir de hidrazina

d Cloruro de benciltrimetilamonio a partir de cloruro de bencilo

e Oxido de etildimetilamina a partir de metilamina

D. Sustitución por fósforo

Las fosfinas y fosfitos tricoordinados son excelentes nucleófilos que poseen reactividades semejantes a las del yoduro o el bromuro. A diferencia de las aminas, los compuestos orgánicos del fósforo no son básicos en medio acuoso. Se alquilan fácilmente con formación de sales de fosfonio, útiles para la reacción de Wittig (sec. 7-7*D*).

$$\underset{\text{Trifenilfosfina}}{(C_6H_5)_3P:} + \underset{\text{Bromuro de bencilo}}{C_6H_5CH_2Br} \longrightarrow \underset{\text{Bromuro de benciltrifenilfosfonio}}{(C_6H_5)_3\overset{+}{P}CH_2C_6H_5Br^-}$$

$$\underset{\text{Fosfito de trifenilo}}{(C_6H_5O)_3P:} + \underset{\text{Yoduro de metilo}}{CH_3I} \longrightarrow \underset{\text{Yoduro de metiltrifenoxifosfonio}}{(C_6H_5O)_3\overset{+}{P}CH_3I^-}$$

Cuando se alquila un fosfito de alquilo en vez de uno de arilo, el producto es un fosfonato en vez de una sal de fosfonio. Durante la reacción tiene lugar un cambio en la estructura molecular.

$$(C_2H_5O)_3P: + CH_3I \longrightarrow (C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}CH_3 + C_2H_5I$$

Fosfito de trietilo — Yoduro de metilo — Metanofosfonato de dietilo — Yoduro de etilo

Este proceso, un ejemplo de la *reacción de Arbusov*, transcurre mediante dos pasos S_N2 sucesivos. Se forma inicialmente un ion fosfonio inestable, desplazando luego el halogenuro a uno de los grupos alquilo. El segundo paso es favorable a causa de que el grupo saliente posee el doble enlace fósforo-oxígeno (−P=O), muy estable.

$$(C_2H_5O)_3P: + CH_3{-}I \longrightarrow (C_2H_5O)_3\overset{+}{P}CH_3\ I^-$$

$$(C_2H_5O)_2\overset{+}{P}(O{-}C_2H_5)(CH_3)\ I^- \longrightarrow (C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}CH_3 + C_2H_5I$$

PROBLEMA 9-54 **Cuando se trata el fosfito de (*R*)-tri-sec-butilo con yoduro de metilo, se forman metanofosfonato de (*R*)-di-sec-butilo y yoduro de (*S*)-sec-butilo. Sugiera un mecanismo que explique los productos de reacción y su estereoquímica.**

La tendencia de las fosfinas a la formación de óxidos de fosfina posibilita su utilización para la reducción de óxidos orgánicos.

$$(C_6H_5)_3P: + (C_2H_5)_3\overset{+}{N}{-}\overset{-}{\ddot{O}}: \longrightarrow (C_6H_5)_3P{=}O + (C_2H_5)_3N$$

Oxido de trietilamina — Oxido de trifenilfosfina — Trietilamina

$$(C_6H_5)_3P: + (C_6H_5CH_2)_2S{=}O \longrightarrow (C_6H_5)_3P{=}O + (C_6H_5CH_2)_2S$$

Dibencil sulfóxido — Sulfuro de dibencilo

PROBLEMA 9-55 **Indique las estructuras de un halogenuro de alquilo y de otro reactivo que podrían utilizarse para preparar en un paso cada uno de los siguientes compuestos. Nombre todos los compuestos.**

a $(CH_3)_2CHCH(NH_2)CO_2H$

b $(C_2H_5)_2NCH_2CH_2OH$

c $C_6H_5CH_2NHC_6H_5$

d $C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3\ I^-$

e $(C_6H_5CH_2)_3\overset{+}{P}C_2H_5\ Br^-$

f $C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{+}{S}(CH_3)_2\ Br^-$

9-8 CARBONO COMO NUCLEOFILO

Las secciones precedentes de este capítulo se han centrado en la sustitución de un heteroátomo o grupo relacionado por otro. Halogenuro sustituyendo a halogenuro, hidroxilo sustituyendo a carboxilo y amino sustituyendo a tosilato son ejemplos importantes de sustitución nucleófila.

Sin embargo, para el químico orgánico, la formación de nuevos enlaces carbono-carbono es la clave para la preparación de compuestos orgánicos. La sustitución mediante un nucleófilo del carbono es uno de los métodos principales para la construcción de nuevos esqueletos carbonados. Para tales síntesis, son asequibles una gran variedad de reactivos, y se podría preparar con ellos una lista casi interminable de compuestos orgánicos de cadena lineal, ramificada, o cíclicos.

A. Aniones enolato

Los carbaniones estabilizados por grupos atrayentes de electrones adyacentes se encuentran entre los reactivos sintéticos más útiles para el químico orgánico. Ya hemos visto la importancia de los aniones enolato en adiciones (sec. 7-6*B*) y sustituciones (sec. 8-7) nucleófilas sobre los átomos de carbono carbonílicos. Los aniones enolato son también eficaces nucleófilos para reacciones de sustitución sobre átomos de carbono saturados.

$$\underset{\text{Malonato de dietilo}}{CH_2(CO_2C_2H_5)_2} \xrightarrow{NaOEt/EtOH} Na^+\bar{C}H(CO_2C_2H_5)_2$$

$$Na^+\bar{C}H(CO_2C_2H_5)_2 + CH_3I \xrightarrow{EtOH} \underset{\substack{\text{Metilmalonato de dietilo} \\ \text{94 \%}}}{CH_3CH(CO_2C_2H_5)_2}$$

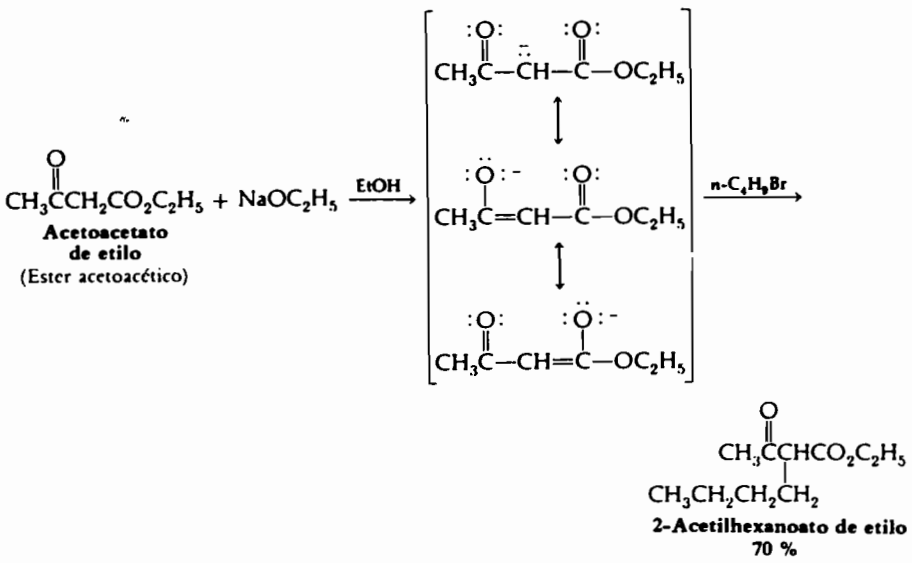
La formación del anión enolato es relativamente simple cuando dos grupos adyacentes pueden estabilizar la carga negativa. Los compuestos que poseen dos grupos éster u otros sustituyentes atrayentes de electrones conectados a un metileno, conocidos como *compuestos con metileno activo*, poseen valores de pK_a inferiores a los del agua y los alcoholes (tabla 9-14). El malonato de dietilo (éster malónico) y el acetoacetato de etilo (éster acetoacético) son dos compuestos con metileno activo muy utilizados en síntesis.

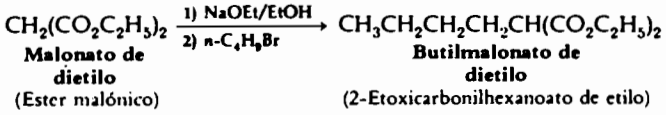
Las reacciones se inician tratando el nucleófilo potencial con una base apropiada. Cuando el sustrato es un éster, normalmente se utiliza para la formación del anión enolato el alcóxido correspondiente a la porción alcohólica del éster. El agente alquilante (electrófilo) se adiciona entonces a la mezcla de reacción.

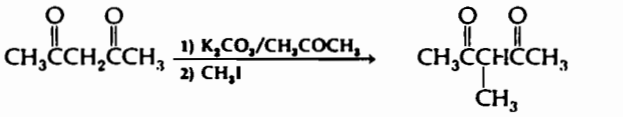
TABLA 9-14

Acidez de algunos compuestos con metileno activo.

Sustrato	Nombre	pK_a
$CH_2(CO_2C_2H_5)_2$	Malonato de dietilo (éster malónico)	13
$CH_3COCH_2CO_2C_2H_5$	Acetoacetato de etilo (éster acetoacético)	11
$(CN)_2CH_2$	Malononitrilo (dicianometano)	11
$(CH_3CO)_2CH_2$	2,4-Pentanodiona (acetilacetona)	9
$NCCH_2CO_2C_2H_5$	Cianoacetato de etilo	9
$(NO_2)_2CH_2$	Dinitrometano	4

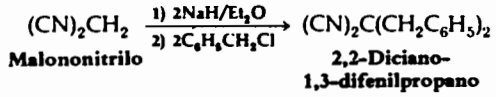


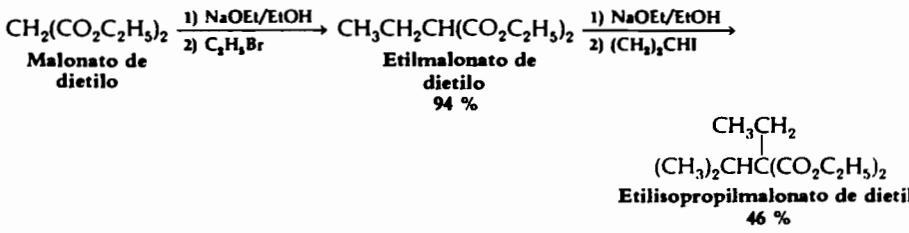




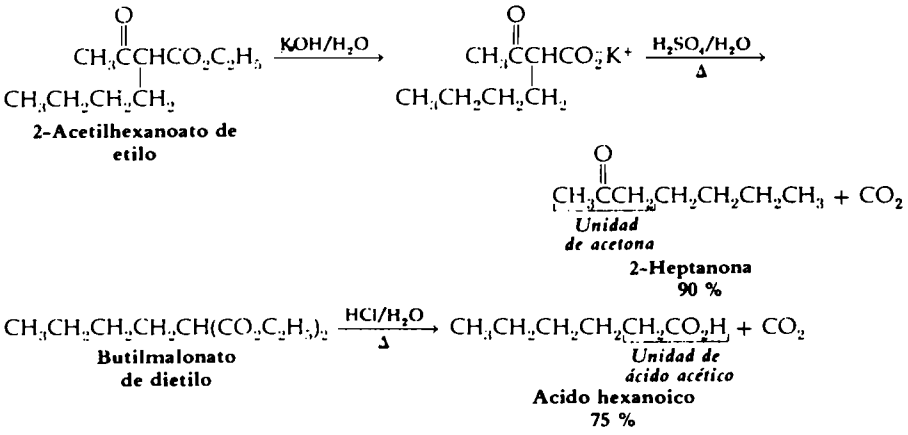
PROBLEMA 9-56 **Proponga un mecanismo para la formación de la 3-metil-2,4-pentanodiona a partir de 2,4-pentanodiona, carbonato potásico y yoduro de metilo.**

Cuando existen dos átomos de hidrógeno ácidos sobre el mismo átomo de carbono, son posibles la mono- y la dialquilación. El control de las cantidades de reactivos permite llevar a cabo la dialquilación con el mismo reactivo o dos monoalquilaciones sucesivas con dos agentes alquilantes diferentes.

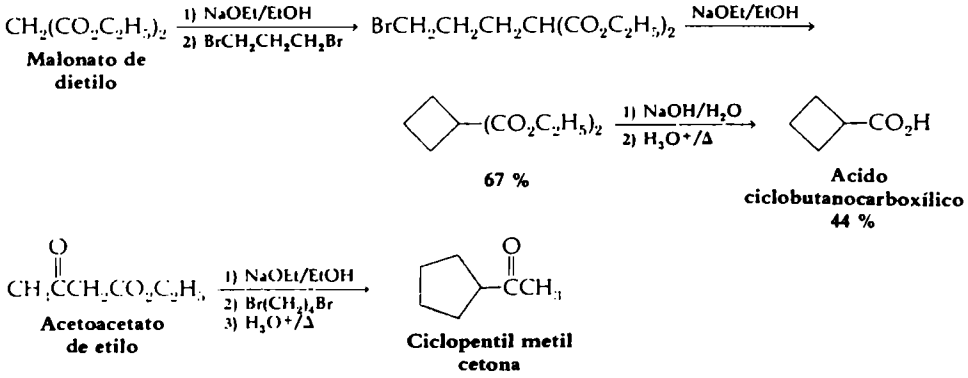




La descarboxilación del producto alquilado (sec. 8-8*B*) amplía la utilidad sintética de las reacciones de alquilación de enolatos de ésteres. El éster acetoacético conduce a productos que son acetonas sustituidas, mientras que el éster malónico origina ácidos acéticos sustituidos. Dos métodos alternativos utilizados para efectuar el paso de descarboxilación son la saponificación del éster seguida de calefacción en medio ácido y la calefacción del éster en ácido diluido.



La dialquilación de un anión enolato mediante la utilización de un dihalogenoalcano constituye una excelente ruta hacia compuestos cíclicos. El segundo paso, una alquilación intramolecular, se encuentra favorecido respecto a la reacción con una segunda molécula del anión.



PROBLEMA 9-57 **Proponga una secuencia para la preparación de cada uno de los siguientes compuestos a partir del acetoacetato de etilo o del malonato de dietilo y de cualquier otro compuesto orgánico de cinco átomos de carbono o menos.**

a $(CH_3CH_2)_2C(CO_2C_2H_5)_2$

b $CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{C}}HCO_2H$

c $CH_3\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}CH_2$–(ciclopentano)

d (ciclopentano)–CO_2H

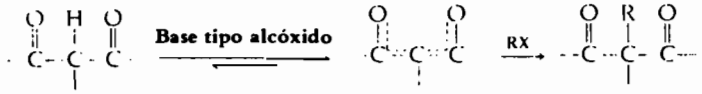
Hemos estudiado la acilación de aniones enolato de éster mediante la importante reacción de Claisen en la sección 8-7. En esta sección, consideraremos la alquilación de aniones enolato de ésteres. ¿Cómo es capaz el químico de efectuar una alquilación utilizando condiciones de reacción que parezcan ser similares a las que promueven la acilación de ésteres?

Las diferencias de acidez determinan si la reacción más importante que experimentará un éster será la alquilación o la acilación. Para que tenga lugar acilación, debe estar presente éster neutro (electrófilo) junto con el anión enolato (nucleófilo). Esta condición se cumple en la reacción de Claisen, en la que normalmente se emplean monoésteres débilmente ácidos. En un medio alcohol-alcóxido, la posición del equilibrio entre éster neutro y anión enolato favorece al éster. Ambos reactivos están presentes en la mezcla de reacción.



Electrófilo **Nucleófilo**

Cuando el carbanión está estabilizado por dos grupos carbonilo, la acidez es mucho mayor. En presencia de una base tipo alcóxido, la mayor parte del éster se convierte en anión enolato, de manera que prácticamente no hay éster neutro presente para actuar como electrófilo. La adición de un agente alquilante proporciona el electrófilo.



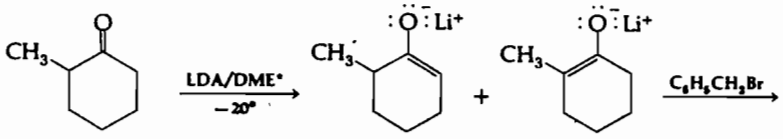
Incluso los compuestos que poseen un solo grupo promotor de acidez pueden también alquilarse. Es necesario utilizar una base suficientemente fuerte para convertir todo el sustrato en anión y añadir luego el agente alquilante. Los químicos disponen actualmente de muchas bases fuertes para la formación de aniones enolato con rendimiento elevado. Una de las más utilizadas es el diisopropilamiduro de litio (LDA), la base conjugada de la diisopropilamina. El diisopropilamiduro de litio es suficientemente básico para formar enolatos a partir de prácticamente cualquier compuesto que contenga un grupo carbonilo, siendo además suficientemente voluminoso para que su potencial reactividad nucleófila sea mínima.

La base se prepara normalmente tratando diisopropilamina con un equivalente de butil-litio en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano (THF).

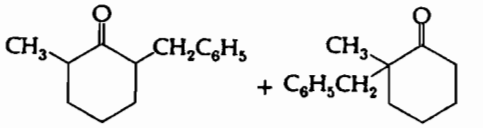
$$[(CH_3)_2CH]_2NH + n\text{-}C_4H_9Li \xrightarrow[0^\circ]{THF} [(CH_3)_2CH]_2\ddot{N}^-Li^+ + C_4H_{10}$$

Diisopropilamina **Butil-litio** **Diisopropilamiduro de litio (LDA)** **Butano**

Las reacciones se llevan a cabo normalmente a baja temperatura y en una atmósfera inerte de nitrógeno o argón para evitar el contacto con el oxígeno y el dióxido de carbono del aire. El disolvente debe estar totalmente exento de agua o de otras sustancias lo suficientemente ácidas como para destruir la base fuerte utilizada. Cuando pueden formarse dos aniones enolato diferentes, está favorecido el producto que deriva del anión menos sustituido.



2-Metilciclohexanona

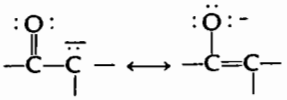


2-Bencil-6-metilciclohexanona 65 %

2-Bencil-2-metilciclohexanona 6 %

B. Nucleófilos ambidentados

El enolato es un anión ambidentado (sec. 9-3*B*), con la carga negativa deslocalizada entre los átomos de oxígeno y carbono.



A B

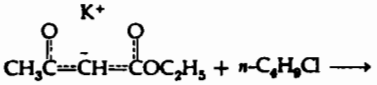
Se cree que la mayor parte de la carga se acomoda sobre el átomo de oxígeno, más electronegativo; es decir, la estructura **B** tiene una mayor aportación al híbrido de resonancia que la estructura **A**.

Sin embargo, sólo hemos visto ejemplos de alquilación y acilación de enolatos sobre el átomo de carbono. Muchos factores pueden justificar este curso general de las reacciones. Los electrones son retenidos menos firmemente por el átomo de carbono, menos electronegativo, por lo que el carbono es más polarizable que el oxígeno (sec. 9-3*B*). Sus electrones son compartidos más fácilmente con otro átomo durante el proceso de formación de enlace de la sustitución nucleófila.

TABLA 9-15

†Efecto del disolvente sobre los porcentajes de C- frente a O-alquilación

Disolvente	$CH_3C(=O)-CH(C_4H_9\text{-}n)CO_2C_2H_5$	$CH_3C(OC_4H_9\text{-}n)=CHCO_2C_2H_5$
C_2H_5OH	100%	—
CH_3COCH_3	90%	10%
CH_3SOCH_3	53%	47%

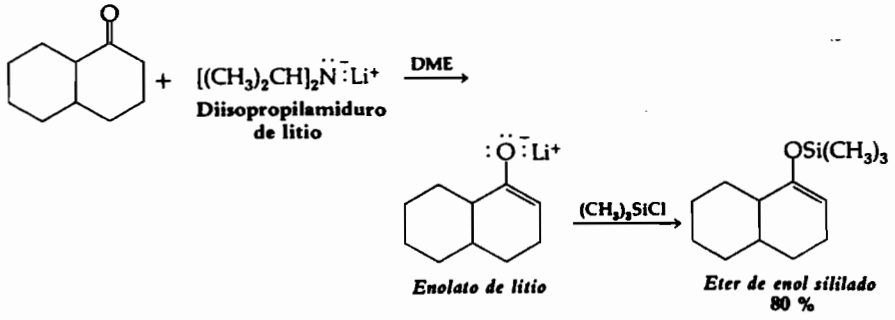
†Para la reacción  + *n*-C_4H_9Cl ⟶

*DME ≡ 1,2-dimetoxietano ($CH_3OCH_2CH_2OCH_3$), útil disolvente aprótico.

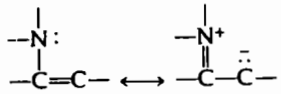
La solvatación del anión enolato es otro factor a considerar, particularmente en los disolventes próticos comunes. La mayor concentración de carga sobre el oxígeno tiene como resultado una solvatación más favorable que la del átomo de carbono. El átomo de oxígeno, más solvatado, será menos asequible como nucleófilo (sec. 9-3*D*). Los datos de la tabla 9-15 son ilustrativos respecto al efecto del disolvente sobre la C-alquilación respecto a la O-alquilación, en un mismo anión enolato.

PROBLEMA 9-58 **Se ha sugerido que la C-alquilación transcurre usualmente mediante un mecanismo S_N2, y que la O-alquilación sería relativamente más importante en procesos S_N1. Comente esta idea.**

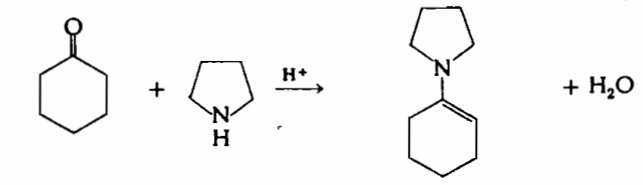
La reacción de electrófilos muy reactivos con aniones enolato puede tener como resultado una sustitución predominante sobre el átomo de oxígeno. El clorotrimetilsilano es uno de estos electrófilos reactivos que se ha utilizado para captar formas enólicas. El producto es un éter de enol, y la sustitución nucleófila que conduce al mismo se conoce como *sililación*.



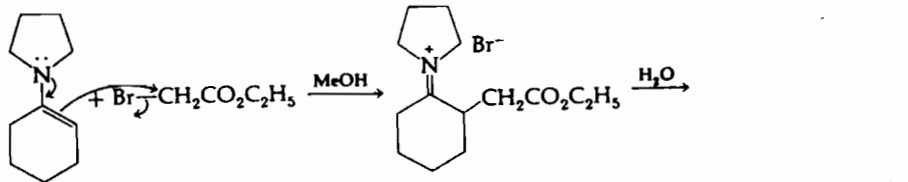
Las enaminas (sec. 7-8*A*) son otros nucleófilos ambidentados de utilidad sintética. Difieren de los aniones enolato en que se trata de especies no cargadas. Su reactividad como nucleófilos del carbono resulta del carácter dipolar de su híbrido de resonancia.



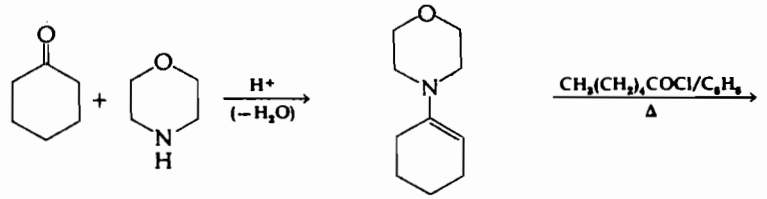
Dado que no se requiere una base para la activación de las enaminas como nucleófilos, las condiciones de reacción son generalmente más suaves que las requeridas cuando se utilizan aniones enolato típicos. La enamina se prepara en una etapa previa a partir del compuesto carbonílico apropiado y de una amina secundaria. La reacción de la enamina con un agente alquilante o acilante va seguida de hidrólisis para regenerar el grupo carbonilo original. Así, la enamina proporciona un medio para enmascarar el grupo carbonilo al tiempo que activa al compuesto frente a la sustitución nucleófila.



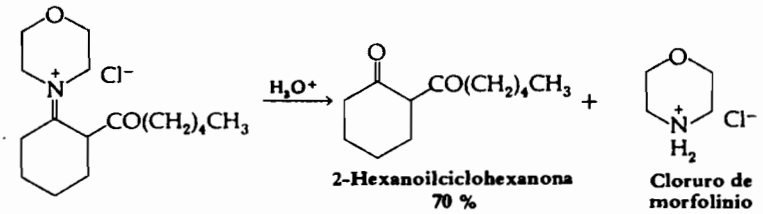
Ciclohexanona Pirrolidina Enamina de la ciclohexanona y la pirrolidina



2-(Etoxicarbonilmetil)-ciclohexanona 58 % Bromuro de pirrolidinio



Morfolina Enamina de la ciclohexanona y la morfolina

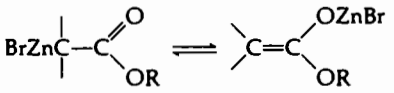


2-Hexanoilciclohexanona 70 % Cloruro de morfolinio

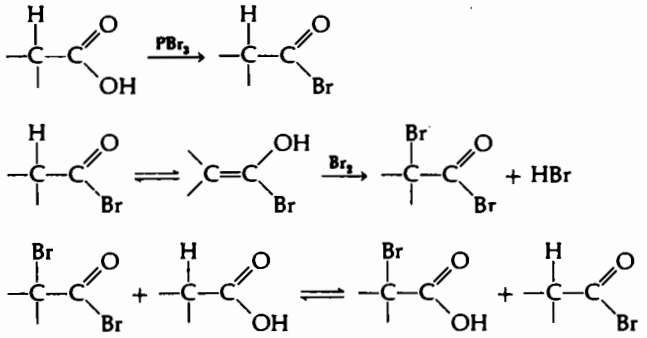
PROBLEMA 9-59 | **Proponga un mecanismo para la formación de la 2-aceticiclohexanona a partir de ciclohexanona, pirrolidina y cloruro de acetilo.**

En algunos casos, la alquilación de la enamina puede tener también lugar sobre el átomo de nitrógeno. El ion amonio cuaternario que se forma es normalmente soluble en agua y puede separarse del producto orgánico deseado mediante un lavado.

Se cree que los α-bromocinc-ésteres que se adicionan a los aldehídos y cetonas en la reacción de Reformatsky (sec. 7-5*D*) son enolatos de éster.

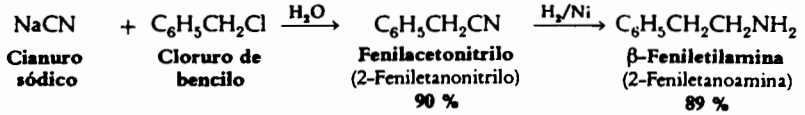


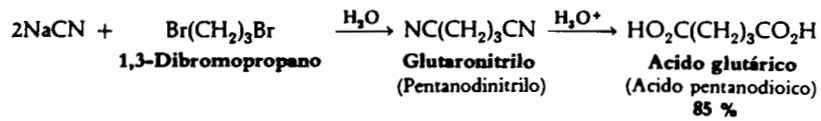
Los α-bromoésteres a partir de los que se preparan estos reactivos organocíncicos, pueden formarse por esterificación de ácidos α-bromocarboxílicos. Los ácidos α-bromocarboxílicos requeridos se preparan por reacción de un ácido carboxílico con bromo en presencia de tribromuro de fósforo (reacción de *Hell-Volhard-Zelinskii*), proceso que transcurre a través del enol del halogenuro de acilo intermedio.



C. Sustitución por cianuro y reactivos organometálicos

La sustitución por un grupo ciano es un método para la extensión en una unidad de una cadena carbonada. El nucleófilo, el anión cianuro, posee una reactividad similar a la del yoduro. Las reacciones siguen normalmente un mecanismo S_N2, por lo que transcurren más eficazmente con sustratos primarios o secundarios. En la mayoría de casos, el nitrilo se convierte posteriormente en otro grupo funcional útil.





La fuente de grupo ciano utilizada normalmente en estas reacciones de sustitución es el cianuro sódico o potásico. Se presentan a menudo, sin embargo, problemas relacionados con la marcada diferencia de solubilidad de las dos sustancias que deben reaccionar. El 1-clorooctano, por ejemplo, es esencialmente no reactivo cuando se mezcla con una solución acuosa caliente de cianuro sódico. El halogenuro de alquilo es tan insoluble en el medio acuoso que no puede tener lugar la reacción.

El problema puede solucionarse a menudo utilizando un disolvente como etanol o dimetil sulfóxido, en el que ambos reactivos poseen al menos una cierta solubilidad.

PROBLEMA 9-60 | **¿Por qué esperaría usted que la sustitución por cianuro fuera considerablemente más rápida en DMSO que en etanol?**

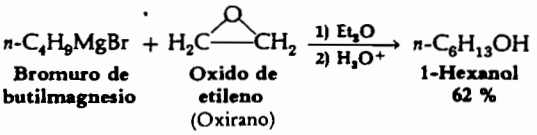
La *catálisis por transferencia de fase* es otro método que está ganando aceptación para síntesis de esta índole. En esta técnica experimental, se adiciona a la reacción una cantidad catalítica de algún compuesto capaz de transferir un reactivo de una fase a la otra. El cloruro de tetrabutilamonio es un eficaz catalizador de transferencia de fase en la reacción entre el cianuro y el clorooctano. En presencia de ion cianuro, una parte del cloruro de amonio cuaternario se convierte en el correspondiente cianuro. Los cuatro grupos butilo unidos al átomo de nitrógeno imparten al cianuro de tetrabutilamonio al menos una solubilidad limitada en la fase orgánica. Tiene lugar entonces una rápida reacción con el halogenoalcano al tiempo que se regenera una molécula del cloruro de amonio cuaternario para repetir el ciclo.

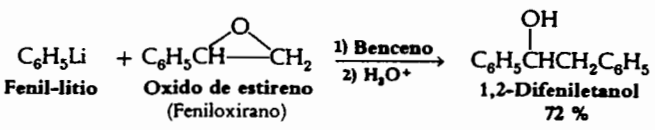
$$\underset{\text{Cloruro de tetrabutilamonio}}{(n\text{-}C_4H_9)_4N^+Cl^-} + CN^- \rightleftharpoons \underset{\text{Cianuro de tetrabutilamonio}}{(n\text{-}C_4H_9)_4N^+CN^-} + Cl^-$$

$$\underset{\text{1-Clorooctano}}{CH_3(CH_2)_7Cl} + (n\text{-}C_4H_9)_4N^+CN^- \longrightarrow \underset{\substack{\text{Nonanonitrilo}\\ \textbf{90 \%}}}{CH_3(CH_2)_7CN} + (C_4H_9)_4N^+Cl^-$$

Los reactivos de Grignard y otros compuestos organometálicos, que hemos visto que eran extremadamente versátiles en reacciones con grupos carbonilo, muestran una utilidad limitada en reacciones de sustitución nucleófila sobre carbono saturado, ya que son bases fuertes y tienden a promover eliminación en los sistemas saturados.

Un ejemplo de utilidad sintética es la reacción de sustitución nucleófila de los reactivos organometálicos con los epóxidos. El anillo de los epóxidos se abre fácilmente produciendo un alcohol de dos átomos de carbono más que el reactivo organometálico. El nuevo grupo hidroxilo del extremo de la cadena carbonada puede utilizarse para reacciones posteriores.



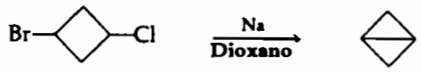


PROBLEMA 9-61 | **Indique cómo puede usarse el óxido de etileno para extender en cuatro átomos la cadena carbonada del 1-bromo-2-feniletano para formar el 6-fenil-1-hexanol.**

Muchas de las reacciones que tienen lugar cuando se utilizan reactivos organometálicos como nucleófilos transcurren con rendimientos sólo moderados. El acoplamiento de halogenuros de alquilo en presencia de un metal activo se conoce como *reacción de Wurtz*. La reacción se lleva a cabo normalmente añadiendo sodio metálico al compuesto orgánico halogenado en un disolvente inerte. El compuesto organosódico que se forma se combina con el halogenuro de alquilo que aún no ha reaccionado.

$$\underset{\text{1-Bromobutano}}{n\text{-}C_4H_9Br} \xrightarrow[Et_2O]{Na} \underset{\text{Butilsodio}}{n\text{-}C_4H_9Na} \xrightarrow{n\text{-}C_4H_9Br} \underset{\substack{\text{Octano}\\ 48\ \%}}{n\text{-}C_8H_{18}}$$

Esta reacción se ha aplicado eficazmente a la síntesis de un hidrocarburo con anillo pequeño, dando un rendimiento inusualmente alto de producto.



1-Bromo-3-clorociclobutano — **Biciclo [1,1,0] butano 96 %**

A menudo se obtienen rendimientos razonables cuando se hace reaccionar un halogenuro de arilo con un halogenoalcano. La reacción de acoplamiento mixto se conoce como reacción de *Wurtz-Fittig*.

$$\underset{\text{Bromobenceno}}{C_6H_5Br} + \underset{\text{1-Bromobutano}}{n\text{-}C_4H_9Br} \xrightarrow[Et_2O]{Na} \underset{\substack{\text{Butilbenceno}\\ 70\ \%}}{C_6H_5C_4H_9\text{-}n}$$

PROBLEMA 9-62 **Explique por qué la reacción de Wurtz entre dos halogenuros de alquilo diferentes (bromoetano y 1-bromopropano, por ejemplo) no posee normalmente utilidad sintética.**

PROBLEMA 9-63 **Justifique la observación experimental de que cuando se forma un magnesiano a partir de las cantidades estequiométricas de halogenoalcano y de magnesio, siempre queda una pequeña cantidad de magnesio metálico sin reaccionar.**

Recientemente se ha introducido el uso de los dialquilcupratos de litio en reacciones de sustitución nucleófila. Este parece ser el método más favorable para la realización de la reacción de acoplamiento. Los reactivos se preparan normalmente en un disolvente tipo éter a baja temperatura a partir de un reactivo alquil-lítico y un halogenuro cuproso.

$$\underset{\text{Butil-litio}}{2n\text{-}C_4H_9Li} + CuI \xrightarrow{THF/0^\circ} \underset{\substack{\text{Dibutilcuprato}\\ \text{de litio}}}{(n\text{-}C_4H_9)_2CuLi} \xrightarrow{n\text{-}C_5H_{11}Cl} \underset{\substack{\text{Nonano}\\ 80\ \%}}{CH_3(CH_2)_7CH_3}$$

$$\underset{\substack{(R)\text{-2-Bromobutano}}}{CH_3\overset{Br}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3} + \underset{\substack{\text{Difenilcuprato}\\ \text{de litio}}}{(C_6H_5)_2CuLi} \xrightarrow{Et_2O\text{-}THF} \underset{\substack{(S)\text{-2-Fenilbutano}\\ 67\ \%}}{C_6H_5\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3}$$

Los acetiluros metálicos proporcionan un método para la extensión de una cadena carbonada en dos o más átomos de carbono. Los acetiluros se preparan normalmente a partir de acetilenos (alquinos) terminales mediante bases fuertes.

El medio de reacción habitualmente empleado para preparar y alquilar acetiluros es el amiduro sódico (sodamida) en amoniaco líquido. Para formar el acetiluro, se adiciona lentamente el alquilo terminal a la solución básica fría (−33°), añadiendo luego el agente alquilante apropiado.

$$\underset{\text{Acetileno (Etino)}}{HC{\equiv}CH} + \underset{\text{Amiduro sódico}}{NaNH_2} \xrightarrow[(-33^\circ)]{NH_3} \underset{\text{Acetiluro sódico}}{HC{\equiv}C^-Na^+}$$

$$HC{\equiv}C^-Na^+ + \underset{\text{1-Bromopropano}}{CH_3CH_2CH_2Br} \xrightarrow[(-33^\circ)]{NH_3} \underset{\text{1-Pentino 90 \%}}{CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CH}$$

La preparación del amiduro sódico es un proceso interesante y lleno de color. Se añade sodio metálico a amoniaco líquido conteniendo una cantidad catalítica de iones férricos. A medida que el sodio se disuelve, la solución adquiere un color azul oscuro. Este color se atribuye a electrones de los átomos de sodio que han sido solvatados por el amoniaco. Por oxidación, la solución azul se transforma en una suspensión gris de sodamida.

$$Na\cdot + NH_3 \xrightarrow[(-33^\circ)]{NH_3} Na^+ + \underset{\textit{Electrón solvatado}}{e^-(NH_3)_x} \xrightarrow[Fe^{3+}]{O_2} NaNH_2$$

Los iones plata (Ag^+) y cuprosos (Cu^+) forman también sales metálicas con los alquinos terminales. Estas sales tienden a ser *explosivas cuando están secas,* pero pueden destruirse con ácido fuerte. Poseen una utilidad sintética limitada.

$$CH_3C{\equiv}CH + AgNO_3 \longrightarrow \underset{\text{Acetiluro de plata}}{CH_3C{\equiv}C^-Ag^+}$$

$$CH_3C{\equiv}CH + CuNO_3 \longrightarrow \underset{\text{Acetiluro de cobre}}{CH_3C{\equiv}C^-Cu^+}$$

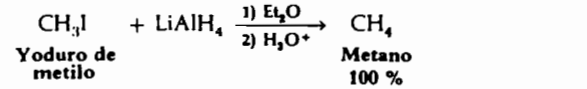
PROBLEMA 9-64 **Indique cómo podría prepararse cada uno de los siguientes compuestos a partir de un agente alquilante y un nucleófilo apropiado.**

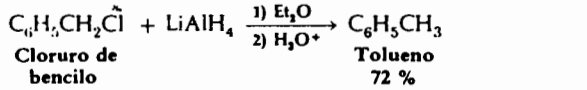
a 3-Decino
b 3-Butilciclohexeno
c Acetonitrilo (etanonitrilo)
d 1-Decino

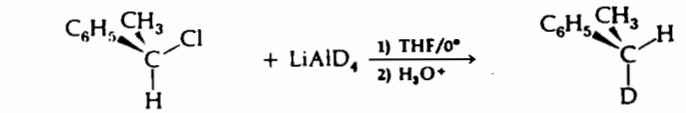
9-9 HIDRURO COMO NUCLEOFILO

El químico orgánico está normalmente interesado por los grupos funcionales sobre los que pueden llevarse a cabo reacciones. No obstante, a menudo es deseable, al final de una secuencia sintética, convertir un grupo funcional en un hidrocarburo. Cuando el grupo funcional es, o puede convertirse fácilmente en, un halogenuro, un tosilato u otro buen grupo saliente, la sustitución por hidruro puede efectuar la conversión a hidrocarburo.

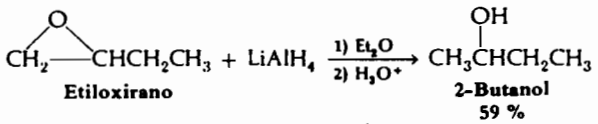
El hidruro de litio y aluminio es una excelente fuente de hidruro para estas reacciones. El proceso sigue un mecanismo S_N2 y transcurre normalmente con inversión de configuración. Mediante el uso de deuteruro de litio y aluminio, puede introducirse por este procedimiento deuterio en las moléculas orgánicas.



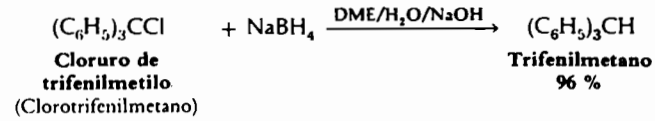


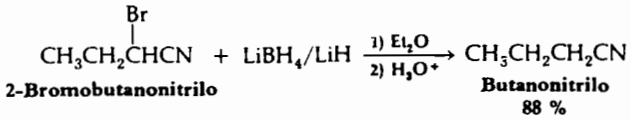


Los epóxidos, tratados con hidruro de litio y aluminio, se abren produciendo alcoholes. En esta reacción S_N2, el hidruro ataca sobre el átomo de carbono menos impedido.

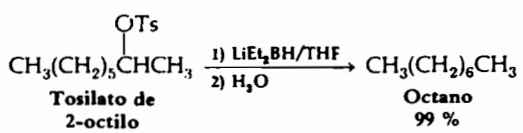


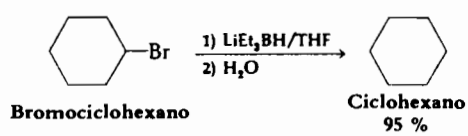
La utilidad del hidruro de litio y aluminio queda limitada cuando existen en la molécula otros grupos que también podrían reducirse. El borohidruro sódico es una fuente de hidruro menos reactiva que resulta de utilidad con halogenuros bencílicos y terciarios y con tosilatos. La combinación de borohidruro de litio e hidruro de litio es una fuente de hidruro selectiva para las sustituciones de halógenos.



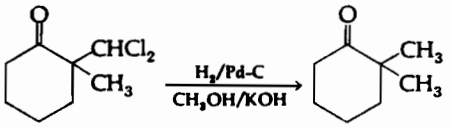


Uno de los nucleófilos más fuertes es el hidruro cedido por el trietilborohidruro de litio. Este reactivo, denominado a menudo superhidruro, es eficaz en reacciones con toda una gama de sustratos.

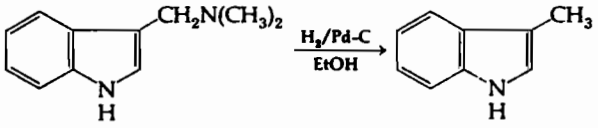




La hidrogenolisis —ruptura de un enlace carbono-heteroátomo por hidrogenación catalítica— puede reducir también los halogenuros y otros grupos funcionales. El proceso no es en realidad una sustitución nucleófila, pero efectúa el mismo tipo de conversión. En el capítulo 8 se considerarán procesos radicalarios relacionados con éste.



>99 %



Gramina — Escatol 84 %

PROBLEMA 9-65 **Resuma todas las reacciones de utilidad sintética encontradas hasta este punto que puedan realizarse utilizando dadores de hidruro.**

9-10 ADICIONES Y SUSTITUCIONES NUCLEOFILAS EN SINTESIS

En los capítulos 7, 8 y 9 se han introducido muchas de las reacciones importantes de los reactivos nucleófilos. En cada caso, se expuso el fundamento de los procesos particulares de formación de enlace y se ilustró después cada uno de éstos con ejemplos reales del laboratorio. La mayoría de ejemplos han sido transformaciones de un solo paso elegidas para mostrar un solo tipo de reacción.

Si el químico ha de explotar con eficacia el potencial sintético de los reactivos nucleófilos, debe combinar una secuencia de pasos sencillos. Ya hemos considerado algunos aspectos del diseño sintético durante el estudio de los reactivos de Grignard (sec. 7-5*E*) y de diversos aniones enolato (secs. 7-7*C* y 8-7). En esta sección, exploraremos la estrategia para afrontar una síntesis orgánica por pasos utilizando algunas de las reacciones estudiadas en los capítulos 7, 8 y 9. El capítulo 14 hará uso de muchas reacciones adicionales introducidas en los capítulos 10-13 para el diseño de síntesis de moléculas orgánicas complejas.

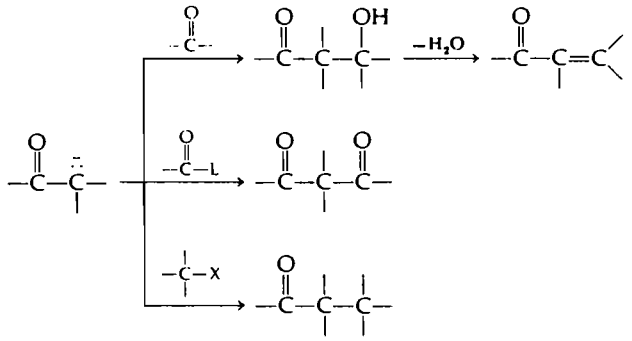
A. Reacciones asequibles

En este punto, puede ser conveniente para el estudiante repasar las reacciones reunidas en los resúmenes de los capítulos 7-9. El gran número de procesos de formación de enlaces con que nos hemos encontrado puede resultar sorprendente. En las tablas 9-12 y 9-13, se han recogido las relaciones entre sustrato, reactivo y producto para algunas sustituciones nucleófilas sobre carbono saturado. Pueden

establecerse resúmenes similares para las adiciones y sustituciones nucleófilas sobre grupos carbonilo.

Para ver su utilidad sintética en la formación de grupos funcionales específicos, las reacciones individuales deben relacionarse con cambios estructurales generales. Si, por ejemplo, a lo largo de una secuencia sintética debe obtenerse un grupo hidroxilo, su preparación puede efectuarse mediante la reducción de un grupo carbonilo con hidruros metálicos (secs. 7-4*A* y 8-5*A*), diborano (sec. 8-5*C*) o por transferencia de hidruro desde un átomo de carbono (sec. 7-4*C*). También podría utilizarse el desplazamiento de algún grupo saliente mediante agua o hidróxido (sec. 9-6*A*). Cualquiera de estas reacciones produce un alcohol sin modificar el esqueleto carbonado del sustrato. Cuando se prepare un alcohol por adición de un reactivo de Grignard o de algún otro nucleófilo del carbono sobre un grupo carbonilo (secs. 7-5 y 8-6), el esqueleto carbonado del producto será diferente al del producto de partida.

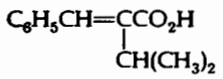
Las unidades estructurales que pueden prepararse a partir de un tipo dado de sustrato dan otro importante tipo de información que resulta de utilidad al planear una síntesis. Un anión enolato, por ejemplo, puede utilizarse como nucleófilo al menos de tres maneras importantes. La reacción con un compuesto carbonílico produce un producto ß-hidroxicarbonílico (un aldol, sec. 7-7*A*) que puede convertirse fácilmente en un compuesto carbonílico α,ß-insaturado (sección 7-7*B*). Si el electrófilo es un derivado de ácido carboxílico, el producto de adición posee una estructura ß-dicarbonílica (sec. 8-7). Cuando el electrófilo es un halogenuro de alquilo, se forma un compuesto carbonílico con una cadena carbonada más larga (sec. 9-8*A*).



B. Estrategia sintética

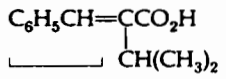
El objetivo de la síntesis orgánica es preparar el compuesto deseado mediante la secuencia más eficaz y económica. Un primer paso al diseñar una síntesis consiste en observar cómo puede construirse el producto deseado —*la molécula objetivo*— a partir de reactivos más pequeños, los denominados *sintones*. Es en este punto donde es necesaria la comprensión de los procesos de formación de enlaces. Pueden imaginarse muchas combinaciones posibles. La decisión sobre la mejor ruta sintética depende del rendimiento esperado de cada paso en el que se construyen enlaces (*reacción de construcción*), así como de la asequibilidad de los productos de partida requeridos. Consideremos un ejemplo del método de diseño sintético.

Supongamos que necesitamos preparar ácido 3-fenil-2-isopropilpropenoico. El benzaldehído es asequible, así como los alcoholes de bajo peso molecular con cuatro átomos de carbono o menos. También pueden utilizarse reactivos inorgánicos y los disolventes adecuados.



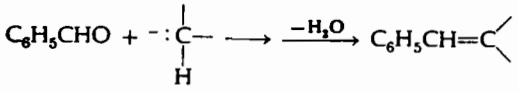
Molécula objetivo

El primer paso consiste en deducir la relación entre el esqueleto carbonado del producto deseado y los productos de partida asequibles. El benzaldehído podría proporcionar un anillo aromático unido a un átomo de carbono, pero el resto de la molécula requiere cinco átomos de carbono más. Dado que sólo son asequibles materiales con cuatro o menos átomos de carbono, debe añadirse un átomo de carbono en algún punto a lo largo de la secuencia.



A partir de benzaldehído

Durante la síntesis deben introducirse el doble enlace carbono-carbono y el grupo carboxilo. Recordemos que las reacciones de tipo aldólico son un método para la sustitución del doble enlace carbono-oxígeno por un doble enlace carbono-carbono (sec. 7-7*C*). La reacción entre el benzaldehído y un nucleófilo del tipo enolato, seguida de deshidratación, producirá la unidad estructural deseada.



En este punto, la cuestión estriba en cómo conseguir el nucleófilo tipo carbanión y el quinto átomo de carbono. ¿Debe adicionarse al benzaldehído un fragmento de cinco átomos de carbono, o será mejor formar el doble enlace con un nucleófilo menor y añadir después los átomos de carbono restantes?

La idea de utilizar un enolato para formar el doble enlace carbono-carbono nos da la pista sobre el mejor método. Dado que la estructura del enolato debe contener algún grupo funcional capaz de estabilizar el carbanión, el mismo grupo funcional podría convertirse, en definitiva, en un ácido carboxílico. La cuestión es ¿qué grupo y cómo preparar el compuesto necesario?

Un ácido carboxílico no puede formar un anión enolato, aunque podría emplearse un éster. Otra posibilidad consiste en utilizar un aldehído, pero su preparación no sería simple.

Un nitrilo cumpliría con todos los requisitos. Puede efectuarse una sustitución con cianuro sobre un derivado halogenado (obtenido a partir de un alcohol fácilmente asequible, sec. 9-5*A*), dando el quinto átomo de carbono requerido (sec. 9-8*C*). El nitrilo estabilizará un carbanión adyacente (sec. 7-7*D*) y puede hidrolizarse posteriormente a ácido carboxílico (sec. 7-9*A*). El segundo fragmento (sintón) para nuestra síntesis es, por consiguiente, el 3-metil-butanonitrilo, que podemos preparar fácilmente a partir del 2-metil-1-propanol.

$$(CH_3)_2CHCH_2OH + SOCl_2 \longrightarrow (CH_3)_2CHCH_2Cl \xrightarrow[DMSO]{NaCN} (CH_3)_2CHCH_2CN$$

2-Metil-1-propanol — 3-Metilbutanonitrilo

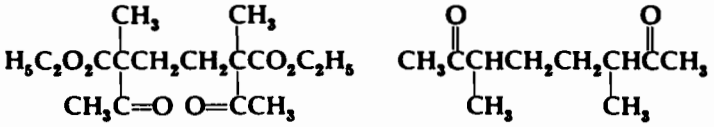
$$C_6H_5CHO + (CH_3)_2CHCH_2CN \xrightarrow{LDA/DME} C_6H_5CH(OH)CH(CH(CH_3)_2)CN \xrightarrow{-H_2O}$$

$$C_6H_5CH{=}C(CH(CH_3)_2)CN \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+} C_6H_5CH{=}C(CH(CH_3)_2)CO_2H$$

PROBLEMA 9-66

a Indique cómo puede convertirse el acetoaceato de etilo en el compuesto A utilizando otros compuestos orgánicos de uno o dos átomos de carbono y los reactivos inorgánicos necesarios.

b ¿Cómo puede convertirse A en B?



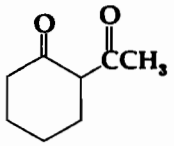
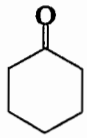
A

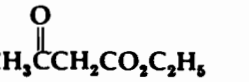
B

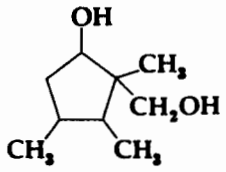
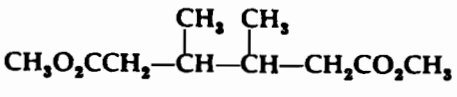
PROBLEMA 9-67

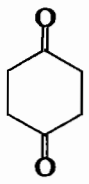
Proponga una secuencia para la síntesis de cada uno de los siguientes compuestos a partir de los productos de partida indicados y de cualesquiera otros reactivos necesarios.

a $C_6H_5CH_2CH_2CH_2OH$ a partir de C_6H_5CHO

b  a partir de 

c  a partir de 

d  a partir de 

e  a partir de $HO_2CCH_2CH_2CO_2H$

9-11 RESUMEN

A. Química de la sustitución nucleófila

Un gran número de reacciones de utilidad sintética encajan en la clasificación de sustituciones nucleófilas sobre carbono saturado. Todas estas reacciones poseen la característica común de que un nucleófilo reemplaza a un sustituyente (el grupo saliente) de un átomo saturado. El ámbito de aplicabilidad de la reacción es amplio, dado que muchos reactivos pueden actuar como nucleófilos frente a una gran variedad de compuestos del carbono.

$$Nu: + R{-}L \longrightarrow R{-}Nu + L:$$

La cronología de los procesos de ruptura y formación de enlace que tienen lugar sobre el átomo de carbono saturado es variable. En un extremo se encuentra el mecanismo S_N1, proceso en dos pasos en el que el paso que controla la velocidad es la marcha inicial del grupo saliente. Se forma un carbocatión como intermedio, y el nucleófilo se adiciona rápidamente sobre él en el segundo paso.

$$R{-}L \longrightarrow R^+ + L:^-$$

$$Nu:^- + R^+ \longrightarrow R{-}Nu$$

Las reacciones transcurren por mecanismo S_N1 cuando la formación del carbocatión es favorable, es decir, cuando el átomo de carbono sobre el que tiene lugar la sustitución es terciario o está unido a un grupo dador de electrones. Los disolventes ionizantes y los buenos grupos salientes también favorecen el mecanismo S_N1.

El mecanismo S_N2 se encuentra en el otro extremo. El nucleófilo forma un enlace con el átomo de carbono saturado aproximadamente al mismo tiempo que se rompe el enlace con el grupo saliente. Tiene lugar un proceso en un solo paso, concertado.

$$Nu:^- + R{-}L \longrightarrow R{-}Nu + L:^-$$

Las reacciones siguen el mecanismo S_N2 cuando el reactivo es muy buen nucleófilo y cuando el átomo de carbono sobre el que tiene lugar la sustitución se encuentra relativamente libre de impedimento estérico. Muchas reacciones transcurren por mecanismos que se encuentran entre los extremos de S_N1 y S_N2 y que pueden considerarse como mezclas de ambos mecanismos.

El curso estereoquímico de la sustitución viene determinado por el mecanismo de la reacción. Un proceso S_N2 concertado transcurre con inversión de configuración en el átomo de carbono saturado. La reacción S_N1 exhibe una estereoquímica variable que va desde la racemización hasta un elevado grado de inversión.

La utilidad de la reacción de sustitución nucleófila radica en la formación de nuevos enlaces entre el carbono saturado y otros átomos de carbono o heteroátomos. El conocimiento del mecanismo de reacción es útil para el diseño de los parámetros de reacción con objeto de obtener el máximo rendimiento del producto deseado. Las numerosas reacciones de sustitución nucleófila que se han considerado a lo largo de este capítulo están resumidas en la sección 9-11*B*.

B. Reacciones de sustitución nucleófila

Formación de halogenoalcanos (sec. 9-5*A*)

$ROH + HX \longrightarrow RX \qquad X = Cl,Br,I$

$ROH + SOCl_2 \longrightarrow RCl$

$ROH + PX_3 \longrightarrow RX$

Formación de alcoholes (sec. 9-6*A*)

$RL + H_2O \longrightarrow ROH$

Formación de éteres (sec. 9-6*B*)

$ROH + R'L \longrightarrow ROR'$

$RO^-Na^+ + R'L \longrightarrow ROR'$

$2ROH \xrightarrow{H_2SO_4} ROR$

Ruptura de éteres (sec. 9-6*B*)

$ROR + HI \longrightarrow ROH + RI$

Formación de ésteres (sec. 9-6*C*)

$RCO_2^-Na^+ + R'L \longrightarrow RCO_2R'$

$RCO_2H + CH_2N_2 \longrightarrow RCO_2CH_3$

Formación de tioles, sulfuros y sales de sulfonio (sec. 9-6*D*)

$HS^-Na^+ + RL \longrightarrow RSH$

$RS^-Na^+ + R'L \longrightarrow RSR'$

$R_2S + R'L \longrightarrow R_2\overset{+}{S}R'L^-$

Formación de sulfóxidos y sulfonas (sec. 9-6*D*)

$R_2S + H_2O_2 \longrightarrow R_2SO$

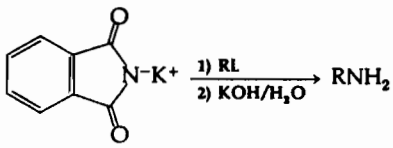
$R_2SO + H_2O_2 \longrightarrow R_2SO_2$

Formación de aminas (sec. 9-7*A*)

$NH_3 + RL \longrightarrow RNH_2$

$RNH_2 + R'L \longrightarrow RR'NH$

$RR'NH + R''L \longrightarrow RR'R''N$



Formación de sales de diazonio (sec. 9-7*A*)

$$C_6H_5NH_2 + NaNO_2/HCl \longrightarrow C_6H_5N_2^+Cl^-$$

Formación de sales de amonio cuaternario y óxidos de amina (sec. 9-7*B*)

$$R_3N + R'L \longrightarrow R_3\overset{+}{N}R'L^-$$

$$R_3N + H_2O_2 \longrightarrow R_3\overset{+}{N}\!-\!\overset{-}{O}$$

Formación de sales de fosfonio (sec. 9-7*D*)

$$R_3P + R'L \longrightarrow R_3\overset{+}{P}R'L^-$$

Formación de enlaces carbono-carbono

a Utilizando enolatos y aniones relacionados (sec. 9-8*A*)

$$W\!-\!\overset{|}{\underset{|}{C}}^- Na^+ + RL \longrightarrow W\!-\!\overset{|}{\underset{|}{C}}\!-\!R \qquad W = \text{Grupo electrón-atrayente}$$

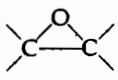
b Utilizando cianuro (sec. 9-8*C*)

$$Na^+CN^- + RL \longrightarrow RCN$$

c Utilizando acetiluros (sec. 9-8*C*)

$$-C\equiv C^-Na^+ + RL \longrightarrow -C\equiv C-R$$

d Utilizando reactivos organometálicos (sec. 9-8*C*)

$$RMgX + \text{  } \longrightarrow R\overset{|}{\underset{|}{C}}\!-\!\overset{|}{\underset{|}{C}}\!-OH$$

$$R_2CuLi + R'L \longrightarrow R\!-\!R'$$

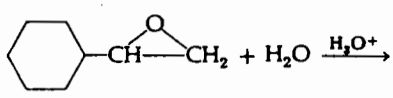
Formación de enlaces carbono-hidrógeno utilizando dadores de hidruro (sec. 9-9)

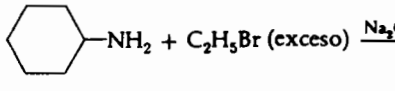
$$LiAlH_4 + RL \longrightarrow RH$$

9-12 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

9-68 Prediga los principales productos orgánicos obtenidos en cada una de las siguientes reacciones:

a $(CH_3)_2CHCH_2OH + PBr_3 \longrightarrow$

b 

c 

d $CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_3 + HBr \longrightarrow$

e $(CH_3)_2CHOTs + NaI \xrightarrow{\text{Acetona}}$

f $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2)\ C_2H_5Br]{1)\ NaOEt/EtOH}$

g $CH_3C{\equiv}CH \xrightarrow[2)\ ClCH_2CH_2CH_2Br]{1)\ NaNH_2/NH_3}$

h  $+ LiAlH_4 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O}$

i $CH_3CH_2CH_2Br + NaI\ (\text{exceso}) \xrightarrow{\text{Acetona}}$

j $2CH_3OH \xrightarrow[\Delta]{H_2SO_4}$

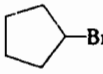
k $CH_3CH_2CH_2I + NH_3\ (\text{exceso}) \longrightarrow$

l $(CH_3)_3COCH_2CH_3 + HI \xrightarrow{\Delta}$

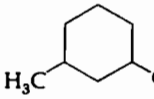
m $C_6H_5CH_2OH + SOCl_2 \longrightarrow$

n $(CH_3CH_2)_3CBr + H_2O \xrightarrow{\text{Acetona}}$

o $CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow[2)\ Br(CH_2)_5Br\ 3)\ H_3O^+/\Delta]{1)\ NaOEt/EtOH}$

p  $+ CH_3CO_2^-Na^+ \xrightarrow{EtOH}$

q $m\text{-}CH_3C_6H_4CH_2I + NaCN \xrightarrow{H_2O/EtOH}$

r  $+ CH_2N_2 \xrightarrow[0°]{Et_2O}$

s $CH_3\overset{Br}{\overset{|}{C}}HCH_2CH_3 \xrightarrow[2)\ LiAlH_4\ 3)\ H_3O^+]{1)\ KN_3/THF}$

t $C_6H_5\overset{OTs}{\overset{|}{C}}HCH_2OCH_2CH_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Li(C_2H_5)_3BH/THF}$

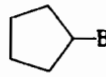
u $(CH_3)_2\overset{H_2N}{\overset{|}{C}}-\overset{Cl}{\overset{|}{C}}(CH_3)_2 \xrightarrow{NaOH/H_2O}$

v $(CH_3)_2CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2)\ CH_3CH_2I]{1)\ LDA/DME}$

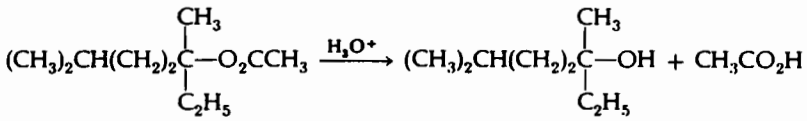
w $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + CH_2N_2 \xrightarrow[0°]{Et_2O}$

x $CH_3COCH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[2)\ ClCH_2CO_2C_2H_5]{1)\ NaOEt/EtOH}$

y $LiCH_2CH_2CH_2CH_2Li + (CH_3)_3SiCl$ (exceso) $\xrightarrow[0°]{Et_2O}$

z $(C_6H_5)_3P +$  $\xrightarrow{EtOH}$

9-69 Cuando se hidroliza el compuesto **A** ópticamente activo con ácido acuoso, el alcohol **B** que se obtiene es racémico. Explique el curso estereoquímico de esta reacción



A **B**

9-70 Se llevó a cabo en tres disolventes diferentes la sustitución por azida sobre el tosilato de neopentilo. Para evitar trabajar con la azida orgánica, potencialmente explosiva, se redujo la mezcla de reacción, utilizándose para el análisis final la amina recuperada.

$$(CH_3)_3CCH_2OTs + NaN_3 \xrightarrow{\textbf{Disolvente}} (CH_3)_3CCH_2N_3 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ LiAlH_4/Et_2O} (CH_3)_3CCH_2NH_2$$

a Justifique el efecto del disolvente sobre el rendimiento en producto.

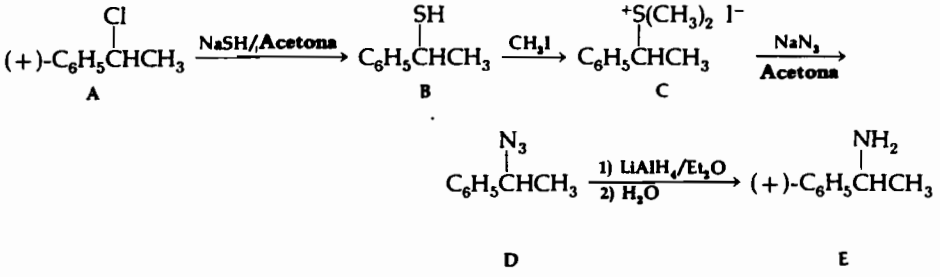
Disolvente	Rendimiento
85 %]MeOH-15% H_2O	Trazas
DMF	10 %
HMPT	87 %

b Cuando el reactivo fue el tosilato de 1-D-neopentilo ópticamente activo, la reacción en HMPT transcurrió con más de un 98 por 100 de inversión.

$$(CH_3)_3CCHDOTs \xrightarrow[2)\ LiAlH_4/Et_2O\ 3)\ H_2O]{1)\ NaN_3/HMPT} (CH_3)_3CCHDNH_2$$

Comente este resultado de acuerdo con el mecanismo de reacción y de los factores estéricos del grupo neopentilo.

9-71 La conversión del 1-cloro-1-feniletano en 1-amino-1-feniletano puede llevarse a cabo mediante la siguiente secuencia (ver también prob. 9-6). Justifique el resultado estereoquímico de cada paso.



A **B** **C** **D** **E**

9-72 Indique las fórmulas estructurales de los compuestos que faltan en cada una de las siguientes secuencias sintéticas.

a

$$HC{\equiv}CH \xrightarrow[NH_3]{NaNH_2} A \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ \text{O}\square} B \xrightarrow{C} HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow[DMSO]{KCN} D \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+}$$

$$HC{\equiv}CCH_2CH_2CH_2CO_2H$$

b

$$E \xrightarrow[EtOH]{KN_3} CH_3CH_2N_3 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ LiAlH_4/Et_2O} F \xrightarrow[]{\overset{\text{Exceso}}{CH_3I}} CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3I^-$$

c

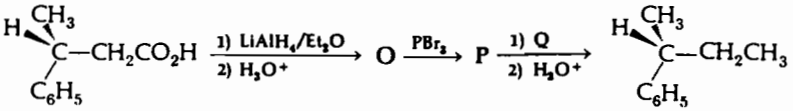
$$G \xrightarrow{NaOEt/EtOH} Na^+\bar{C}H(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow{CH_3I} H \xrightarrow{NaOEt/EtOH} I \xrightarrow{CH_3(CH_2)_3Br} J$$

d

$$CH_2{=}CHCH_2OH \xrightarrow{Na} K \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ L} CH_2{=}CHCH_2OCH_2CH_2OH \xrightarrow{M}$$

$$CH_2{=}CHCH_2OCH_2CH_2Br \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ LiAlH_4/Et_2O} N$$

e



9-73 Dos tests clásicos respecto a la naturaleza primaria, secundaria o terciaria de un bromo- o cloroalcano consisten en dejar reaccionar el compuesto con $AgNO_3/C_2H_5OH$ y con NaI/acetona. En cada caso se observa si se forma un precipitado rápidamente, lentamente, o si no se forma en absoluto. (El NaI es soluble en acetona, NaCl y NaBr no lo son.)

a Explique el fundamento de estos tests basándose en la premisa de que el ion plata se compleja con los derivados halogenados, provocando su ionización y la precipitación de AgX.

b Prediga el comportamiento esperado en ambos tests para cada uno de los siguientes compuestos: C_2H_5Br, $(CH_3)_2CHBr$, $(CH_3)_3CCl$.

***9-74** Uno de los muchos productos obtenidos en la cloración del propano es un pentacloropropano, cuyo espectro de RMN presenta un doblete a 6,1 ppm y un triplete a 4,5 ppm, con relación de áreas de 2 : 1. Identifique este compuesto.

9-75 Dé fórmulas estructurales para los compuestos que faltan en la siguiente secuencia de reacciones, explicando los diferentes pasos de la misma.

$$(C_2H_5O)_3P + C_6H_5CH_2Cl \xrightarrow{\Delta} A \longrightarrow B + CH_3CH_2Cl$$

$$B \xrightarrow[DMF]{NaOMe} C \xrightarrow{C_6H_5CHO} C_6H_5CH{=}CHC_6H_5 + (C_2H_5O)_2\overset{\overset{O}{\|}}{P}{-}O^-Na^+$$

9-76 Cuando se mezcla formaldehído con HCl, se forma el éter bis-clorometílico, un compuesto del que se sospecha que pueda ser carcinógeno. Proponga un mecanismo para esta reacción.

$$2CH_2O + 2HCl \longrightarrow \underset{\substack{\text{Eter}\\ \text{bis-clorometílico}}}{ClCH_2OCH_2Cl} + H_2O$$

9-77 Dé una explicación para cada uno de los siguientes hechos experimentales.

a La rotación óptica de una solución de (+)-2-fenil-2-pentanol tiende a 0° cuando se hierve el compuesto en ácido fórmico.

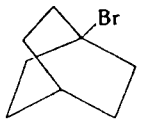
b La rotación óptica de una solución de bromuro sódico y (+)-2-bromopentano en acetona tiende también lentamente a 0°. La explicación es diferente a la del apartado **a.**

c La sustitución de bromuro por hidróxido en el acetato de 2-bromociclohexilo es considerablemente más rápida en el isómero trans que en el cis.

d El ion azida (N_3^-) es una base más débil que el amiduro (NH_2^-).

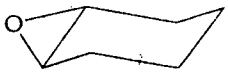
e Cuando se hace reaccionar el (*R*)-1-bromo-1-fenilbutano en ácido acético a ebullición, la configuración del acetato producto de la reacción es diferente de la obtenida cuando la reacción se lleva a cabo con acetato sódico en acetona.

f El compuesto bicíclico 1-bromobiciclo[2,2,2]octano no es reactivo frente a la hidrólisis ni en condiciones S_N1 ni en condiciones S_N2.



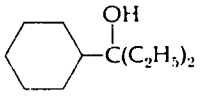
1-Bromo[2,2,2]biciclooctano

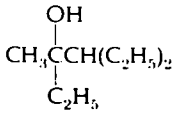
g El *trans*-2-clorociclohexanol se convierte en óxido de ciclohexeno por tratamiento con base, mientras que el isómero *cis* no lo hace.

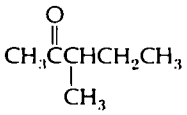


Oxido de ciclohexeno

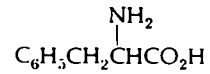
9-78 Proponga una síntesis para cada uno de los siguientes compuestos, partiendo del acetoacetato de etilo o del malonato de dietilo y de cualquier otro reactivo y disolvente orgánico o inorgánico.

a 

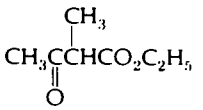
b 

c 

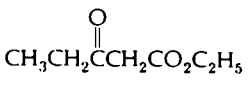
d $(CH_3CH_2)_2CHCO_2H$

e 

9-79 Cuando se trata el acetoacetato de etilo con un mol de amiduro sódico seguido de un mol de yoduro de metilo, se obtiene el producto **A.** Si se utilizan dos moles de amiduro sódico, el producto obtenido es **B.** Justifique estos resultados.



A



B

*9-80 Cierta reacción de alquilación del acetoacetato de etilo condujo a un producto con absorciones IR características a 1710 y 1740 cm^{-1} (5,85 y 5,75 μm), y un pico fundamental a *m/e* 186 en el espectro de masas. En la figura 9-9 se reproduce el espectro de RMN del producto.

a Identifique el producto.

b Escriba la reacción para su formación a partir del acetoacetato de etilo.

9-81 Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:

a $(CH_3)_2C{=}CH{-}N$⟨⟩ $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ (CH_3)_2C{=}CHCH_2Br}$ $(CH_3)_2C{=}CHCH_2C(CH_3)_2CHO$

b $C_6H_5CO_2^-\overset{+}{N}(CH_3)_4 \xrightarrow{\Delta} C_6H_5CO_2CH_3 + N(CH_3)_3$

c $CH_3CO_2^-Ag^+ + (C_6H_5)_3CBr \xrightarrow{CH_3CO_2H} CH_3CO_2C(C_6H_5)_3$

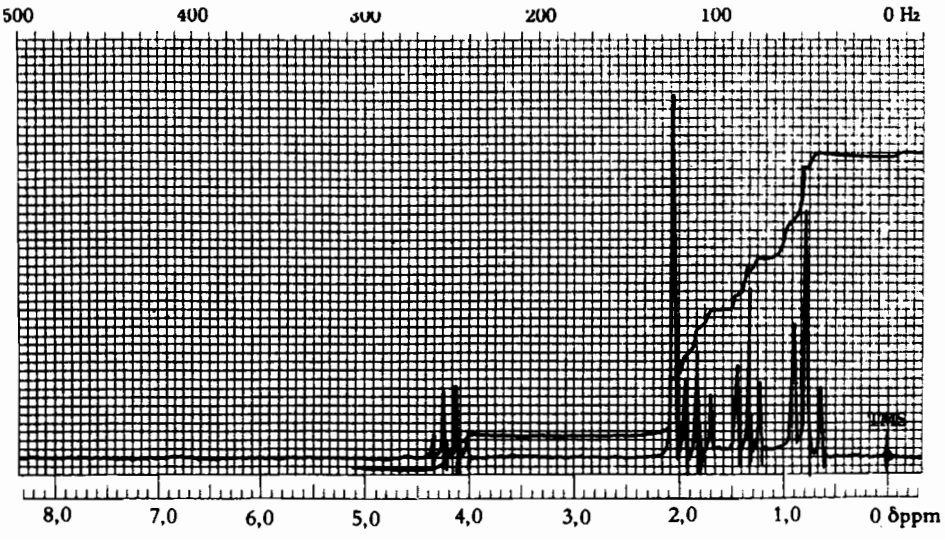
d $H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2Br \xrightarrow{NaOH/H_2O} H_2NCH_2CH_2CH_2CH_2OH + HN$⟨⟩

e $CH_3CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 + PCl_5 \longrightarrow CH_3CH_2\overset{Cl}{\underset{Cl}{C}}CH_3$

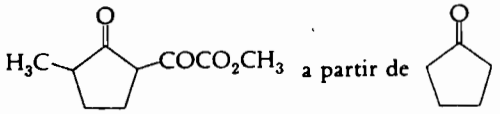
9-82 Proponga una secuencia sintética para la preparación de cada uno de los siguientes compuestos, a partir de los productos de partida indicados. También pueden utilizarse otros

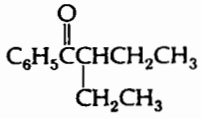
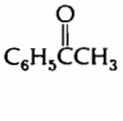
FIGURA 9-9

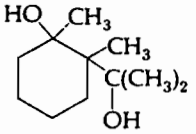
Espectro de RMN del problema 9-80.

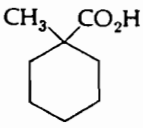
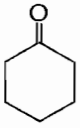


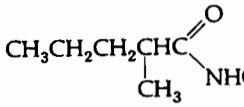
compuestos orgánicos necesarios que no contengan más de tres átomos de carbono, así como los disolventes y reactivos inorgánicos necesarios.

a  a partir de

b  a partir de 

c  a partir de $HO_2C(CH_2)_5CO_2H$

d  a partir de 

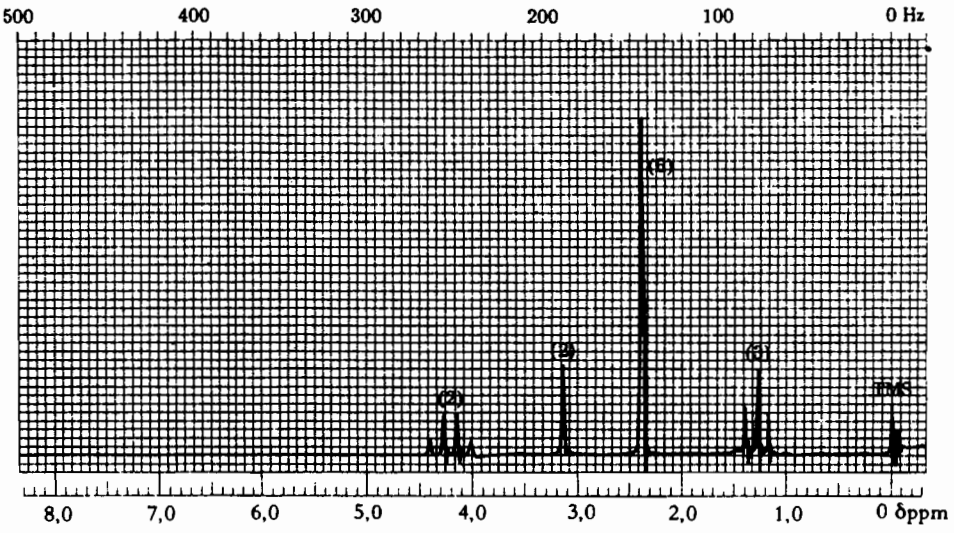
e  a partir de $CH_2(CO_2C_2H_5)_2$

f $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ a partir de compuestos de tres átomos de carbono o menos

***9-83** El principal producto orgánico obtenido en la reacción de la dimetilamina con un cierto compuesto orgánico halogenado **B** fue un líquido incoloro **A**. El compuesto **A** se purificó por destilación y se sometió a análisis espectroscópico. El espectro de masas mostró el ion

FIGURA 9-10

Espectro de RMN del problema 9-83.

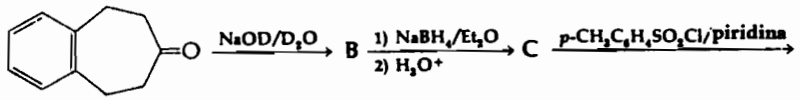


molecular a *m/e* 131, mientras que el análisis elemental arrojó la siguiente composición: C, 54,94 %; H, 9,99 %; N, 10,68 %; O, 24,39 %. El espectro IR presentó un pico de absorción característica a 1730 cm^{-1} (5,75 μm). El espectro de RMN de **A** se ha reproducido en la figura 9-10.

a Proponga estructuras para **A** y **B**.

b Escriba una ecuación química para la preparación de **A** a partir de **B**.

***9-84** El compuesto **A** se convierte en el compuesto **E** a través de la secuencia de reacciones indicada a continuación. El espectro IR de **E** muestra absorciones de tensión C—H a 3030 cm^{-1} (3,3 μm), y a 2900 cm^{-1} (3,5 μm), así como un débil pico a 2160 cm^{-1} (4,6 μm), mientras que el espectro de RMN posee singletes a 1,7, 2,7 y 7,0 ppm con áreas relativas de 1 : 2 : 2. Sugiera estructuras para los compuestos **B, C, D** y **E.**



A

D $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ LiAlH_4/Et_2O}$ E

10 REACCIONES DE ELIMINACION. ALQUENOS Y ALQUINOS

10-1 MECANISMO DE LA REACCION

A. El mecanismo *E*2. B. El mecanismo *E*1. C. El mecanismo *E*1cB. D. Variables mecanísticas.

10-2 ESTEREOQUIMICA

A. Eliminación anti. B. Factores estereoelectrónicos. C. Eliminación sin.

10-3 DIRECCION DE LA ELIMINACION

A. Formación del alqueno más sustituido. B. Formación del alqueno menos sustituido.

10-4 ELIMINACION FRENTE A SUSTITUCION

A. Basicidad frente a nucleofilia. B. Estructura del sustrato. C. Disolvente. D. Temperatura.

10-5 FORMACION DE ALQUENOS

A. Deshidratación. B. Deshidrohalogenación. C. Deshalogenación. D. La eliminación de Hofmann. E. Eliminación pirolítica. F. Deshidrogenación catalítica.

10-6 FORMACION DE ALQUINOS

10-7 OTROS DOBLES Y TRIPLES ENLACES

A. Aldehídos y cetonas. B. Nitrilos.

10-8 FRAGMENTACION EN ESPECTROMETRIA DE MASAS

A. Fragmentación de hidrocarburos simples. B. Influencia de los heteroátomos. C. Eliminaciones intramoleculares.

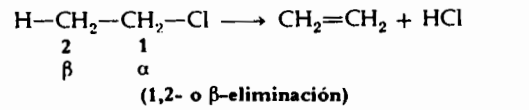
10-9 RESUMEN

A. Eliminaciones 1,2. B. Formación de enlaces múltiples.

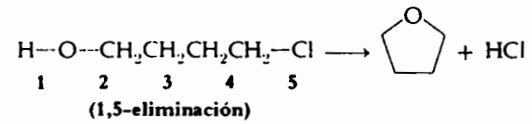
10-10 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Hemos comentado en los capítulos precedentes dos tipos generales de reacciones. El capítulo 7 cubrió las adiciones al enlace insaturado de un grupo carbonilo, y en los capítulos 8 y 9 se trataron las sustituciones sobre átomos de carbono saturados e insaturados. Estos dos últimos capítulos incluían en realidad un tipo de eliminación, ya que es necesario que un grupo saliente parta de la molécula para que se efectúe la sustitución.

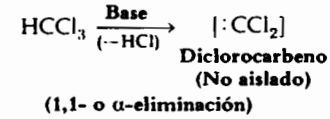
En química orgánica, el término *eliminación* se refiere normalmente a la pérdida de dos átomos o grupos de una molécula. En las reacciones de eliminación más comunes, se forman enlaces múltiples mediante la pérdida de grupos unidos a átomos adyacentes. El proceso se denomina normalmente una 1,2-eliminación o una β-eliminación a causa de la disposición relativa de los dos grupos que se separan.



En los compuestos orgánicos también pueden tener lugar otras reacciones de eliminación. Cuando los grupos que se pierden tienen una disposición relativa 1,3 o más lejana, pueden formarse compuestos cíclicos. Este tipo de reacciones de eliminación son en realidad sustituciones intramoleculares (sec. 9-4*C*).



Otra forma de eliminación implica la salida de los dos grupos desde el mismo átomo. Tales 1,1- o α-eliminaciones se utilizan para producir especies muy reactivas conocidas como *carbenos* (sec. 6-5*B*), intermedios deficitarios en electrones que son electrófilos, y de utilidad sintética en adiciones a enlaces múltiples (sec. 11-3*F*).



El presente capítulo tratará sólo de las reacciones de 1,2-eliminación. Ya hemos presentado este *proceso conducente a la formación de alquenos* como un mecanismo competitivo durante la sustitución nucleófila (sec. 9-4*B*). Dado que la eliminación está relacionada mecanísticamente con la sustitución, el químico deberá controlar las condiciones a lo largo de la secuencia sintética para favorecer una reacción sobre la otra.

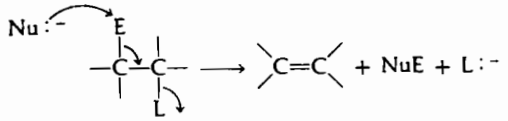
10-1 MECANISMO DE LA REACCION

Se consideran normalmente tres posibilidades mecanísticas para las reacciones de β-eliminación. Los mecanismos *E*2 (sec. 10-1*A*) y *E*1 (sec. 10-1*B*) son los más comunes. Estos dos procesos están muy relacionados con los mecanismos de sustitución S_N2 y S_N1 (cap. 9). Un tercer mecanismo se designa como *E*1cB (sec. 10-1*C*), y si bien es menos común, constituye un extremo de la gama de posibilidades mecanísticas de la eliminación.

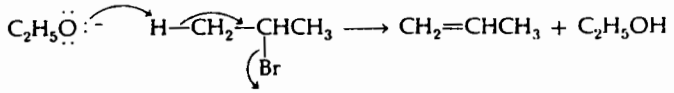
En esta sección compararemos los tres mecanismos de eliminación, mientras que en las secciones 10-2, 10-3 y 10-4 consideraremos las variables que intervienen en las reacciones de eliminación desde el punto de vista del mecanismo y de la formación del producto.

A. El mecanismo *E*2

Tanto el sustrato como el nucleófilo participan en el único paso del mecanismo de β-eliminación que se designa como *E*2–*eliminación, bimolecular*. Un nucleófilo elimina un grupo (el electrófilo −E) al tiempo que el otro grupo (el grupo saliente −L) abandona la molécula.



El nucleófilo es normalmente una base que abstrae un protón del átomo en β con respecto al grupo saliente. La cinética de la reacción es típica de segundo orden: de primer orden en la base y de primer orden en el sustrato. La secuencia está relacionada con una reacción S_N2.



$$\text{Velocidad} = k_2[(CH_3)_2CHBr][C_2H_5O^-]$$

La dependencia de la velocidad de reacción respecto al sustrato y a la base es un tipo de prueba que apoya al mecanismo propuesto. Otro tipo de prueba lo constituye el hecho de que la reacción *E*2 es muy estereoselectiva (sec. 10-2), como sería de esperar para un proceso concertado.

Una interesante técnica utilizada para demostrar el mecanismo *E*2 se basa en el hecho de que la ruptura de un enlace carbono-deuterio es más lenta que la ruptura de un enlace carbono-hidrógeno similar. Si el enlace carbono-hidrógeno se rompe en el paso que controla la velocidad de una reacción, la misma reacción con el compuesto deuterado será más lenta. El resultado es el denominado *efecto isotópico cinético*.

En un experimento típico, se comparó la velocidad de eliminación de HBr a partir del 2-bromopropano con la velocidad de eliminación de su análogo hexadeuterado. Se observó un efecto isotópico cinético de 6,7. Este valor es muy cercano al máximo predicho para un proceso en que se rompe un enlace C–H, dando un sólido apoyo a la ruptura del enlace carbono-hidrógeno (o carbono-deuterio) en el paso que controla la velocidad de la reacción.

$$(CH_3)_2CHBr + NaOEt \xrightarrow[k_H]{EtOH} CH_2{=}CHCH_3$$

2-Bromopropano — Propeno

$$(CD_3)_2CHBr + NaOEt \xrightarrow[k_D]{EtOH} CD_2{=}CHCD_3$$

1,1,1,3,3,3-Hexadeuteriopropano — 1,1,3,3,3-Pentadeuteriopropeno

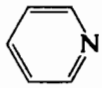
$$\frac{k_H}{k_D} = 6{,}7$$

PROBLEMA 10-1 **Escriba un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones *E2*:**

a $CH_3CH_2Br + KOt\text{-}Bu \xrightarrow[\Delta]{DMSO} CH_2{=}CH_2$

b $(CH_3)_3CBr + NaOEt \xrightarrow[\Delta]{EtOH} CH_2{=}C(CH_3)_2$

c $(CH_3CH_2)_4N^+OH^- \xrightarrow{\Delta} CH_2{=}CH_2 + (CH_3CH_2)_3N$

d $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCO_2H +$  $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ \Delta} CH_3CH{=}CHCO_2H$

B. El mecanismo *E*1

Los sustratos terciarios pueden experimentar reacciones de eliminación en las que *sólo el sustrato* participa en el paso que controla la velocidad. Se propone un mecanismo que implica la formación de un carbocatión y se designa como *E*1—*eliminación, unimolecular.*

$$(CH_3)_3CBr \xrightarrow[\text{Lenta}]{C_2H_5OH} (CH_3)_3C^+ + Br^-$$

$$C_2H_5\ddot{O}H + H{-}\overset{\curvearrowleft}{CH_2}{-}\overset{+}{C}(CH_3)_2 \xrightarrow{\text{Rápida}} CH_2{=}C(CH_3)_2 + C_2H_5\overset{+}{O}H_2$$

Velocidad = $k_1[(CH_3)_3CBr]$

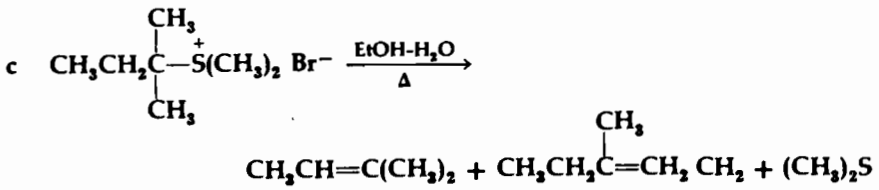
La reacción de eliminación unimolecular transcurre a la misma velocidad que la sustitución unimolecular (S_N1). La eliminación puede ser una reacción secundaria problemática durante la sustitución solvolítica de sustratos terciarios.

$$(CH_3)_3CBr \xrightarrow[65°]{80\%\ EtOH\text{-}20\%\ H_2O} \underbrace{(CH_3)_3COH + (CH_3)_3COC_2H_5}_{64\%} + \underset{36\%}{CH_2{=}C(CH_3)_2}$$

PROBLEMA 10-2 **Escriba un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones *E*1:**

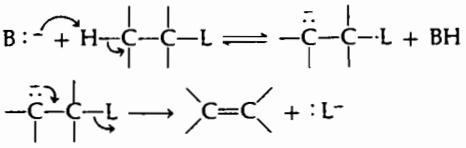
a $(CH_3)_3CCl \xrightarrow[\Delta]{EtOH} CH_2{=}C(CH_3)_2$

b $C_6H_5\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{\overset{+}{C}}}HN(CH_3)_3\ I^- \xrightarrow[\Delta]{H_2O} C_6H_5CH{=}CH_2 + N(CH_3)_3$

c 

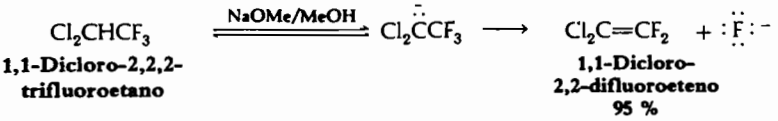
C. El mecanismo *E*1cB

Se ha observado una tercera posibilidad mecanística para las reacciones de eliminación. La base (B) puede abstraer un átomo de hidrógeno en β, para formar un carbanión en el primer paso de la reacción. La marcha del grupo saliente del intermedio carbaniónico formado inicialmente genera el alqueno producto de la reacción.



El proceso exhibe generalmente una cinética de segundo orden, pero se designa como *E*1cB para indicar que la marcha del grupo saliente a partir del carbanión formado inicialmente conduce al producto.

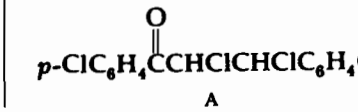
Aunque el mecanismo *E*1cB es el más raro, aporta una extensión razonable del mecanismo de eliminación que no se encuentra relacionada con la sustitución. Se han dedicado muchos esfuerzos a la búsqueda de ejemplos de este tipo de mecanismo. El hidrocarburo halogenado 1,1-dicloro-2,2,2-trifluoroetano es un compuesto citado como sustrato típico para el mecanismo *E*1cB. Los halógenos aumentan la acidez del átomo de hidrógeno. Dado que el fluoruro es un mal grupo saliente, se acumula una concentración apreciable del carbanión antes de que se forme el alqueno en el paso que controla la velocidad.



1,1-Dicloro-2,2,2-trifluoroetano — **1,1-Dicloro-2,2-difluoroeteno 95 %**

PROBLEMA 10-3 **Cuando se lleva a cabo la eliminación del 1,1-dicloro-2,2,2-trifluoroetano con metóxido sódico en metanol deuterado, puede recuperarse de la mezcla de reacción 1,1-dicloro-1-deuterio-2,2,2-trifluoroetano. ¿Cómo encaja este resultado en el mecanismo *E*1cB propuesto para la reacción de eliminación?**

PROBLEMA 10-4 **La eliminación de HCl a partir de A tiene lugar con datos cinéticos consistentes con un mecanismo *E*1cB. Explique por qué podría esperarse el raro proceso *E*1cB en este ejemplo.**



A

PROBLEMA 10-5 | **Dibuje un diagrama de perfil de energía para la reacción *E*1cB del problema 10-3 y para las correspondientes reacciones *E*1 y *E*2.**

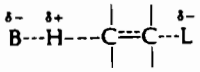
D. Variables mecanísticas

Las posibilidades mecanísticas *E*1, *E*2 y *E*1cB constituyen un conjunto continuo de mecanismos de reacción.

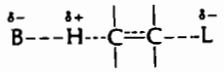
← *E*1	*E*2	*E*1cB →
L sale primero	L y E (H) salen simultáneamente	E (H) sale primero

Las designaciones indican variaciones en la cronología de la ruptura de los dos enlaces sigma. La marcha del grupo saliente (L) posee una influencia máxima sobre la velocidad de reacción del proceso *E*1, mientras que la velocidad de una reacción *E*1cB puede no verse afectada por la reactividad del grupo saliente. Si se considera la ruptura del enlace al electrófilo (E o H), se encuentra una dependencia opuesta de la velocidad. La pérdida de este sustituyente en β no interviene en la expresión de la velocidad para la reacción *E*1, pero es una variable en el mecanismo *E*1cB.

La velocidad de la reacción *E*2 se ve afectada por ambos procesos de ruptura de enlace. Veremos que su cronología puede no ser exactamente simultánea. El enlace C−E(H) puede empezar a romperse antes que el C−L, y la reacción seguir siendo bimolecular. Una secuencia semejante en el proceso de ruptura de enlaces se designa a menudo como un proceso *E*2 «similar a *E*1cB» para describir la cronología de los procesos de ruptura de enlace en el estado de transición. Si la ruptura del enlace C−L precede a la del C−E(H), el proceso se denomina una reacción *E*2 «similar a *E*1».



Estado de transición *E*2 «similar a *E*1cB»



Estado de transición *E*2 «similar a *E*1»

PROBLEMA 10-6 | **El efecto isotópico cinético para la ruptura del enlace carbono-nitrógeno puede observarse utilizando nitrógeno enriquecido con ^{15}N. Los efectos isotópicos del nitrógeno son pequeños, pero pueden medirse con gran precisión. Los datos para la eliminación bimolecular de las sales de etil- y β-feniletilamonio se indican a continuación. Suponga que la sal de etilamonio es su referencia para el mecanismo *E*2 y comente el carácter *E*1 o *E*1cB en el caso del β-fenil-etilamonio.**

$CH_3CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \quad \frac{k^{14}N}{k^{15}N} = 1{,}017 \qquad C_6H_5CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3 \quad \frac{k^{14}N}{k^{15}N} = 1{,}009$

Hemos considerado en la sección 9-3 muchos factores que influyen en la velocidad y mecanismo de las reacciones de sustitución. Veremos en este capítulo que las variaciones en la estructura del sustrato y en las condiciones de reacción poseen efectos similares sobre los mecanismos de las reacciones de eliminación.

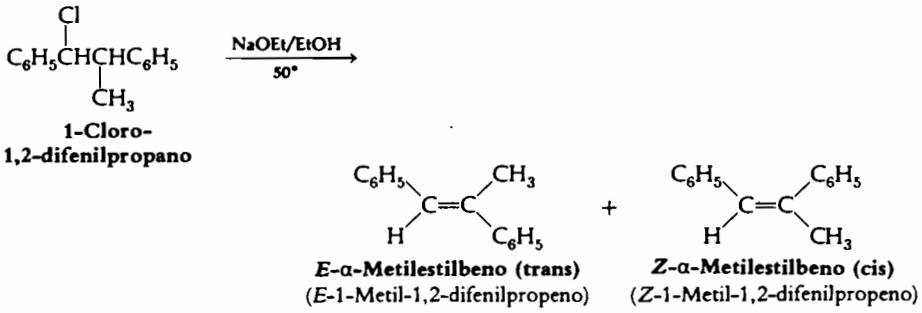
10-2 ESTEREOQUIMICA

Los cambios configuracionales que ocurren durante la eliminación han desempeñado un importante papel en el establecimiento de los mecanismos de reacción. Muchos alquenos obtenidos mediante reacciones de eliminación pueden existir en forma de isómeros geométricos *Z* y *E* (sec. 4-1*B*). Cuando los dos grupos que se pierden lo hacen desde centros quirales de configuración conocida, puede determinarse el curso estereoquímico de la eliminación. La relación entre las configuraciones de reactivo y producto —*la estereoselectividad de la reacción*— es un resultado del mecanismo de reacción.

En una reacción de eliminación pueden tener lugar dos mecanismos estereoselectivos. Cuando los grupos en α y β parten de la molécula que reacciona desde lados opuestos, se dice que la estereoquímica de la reacción es *anti* (sec. 10-2*A*). Cuando los dos grupos salen desde el *mismo* lado de la molécula, se trata de un proceso *sin* (sec. 10-2*C*). Muchas reacciones de eliminación son estereoselectivas en vez de estereoespecíficas y transcurren a través de una mezcla de mecanismos sin y anti.

A. Eliminación anti

Cuando se deja reaccionar con una base el 1-cloro-1,2-difenilpropano, tiene lugar una reacción *E*2 que conduce a una mezcla de α-metilestilbenos *E* y *Z*.



1-Cloro-1,2-difenilpropano

***E*-α-Metilestilbeno (trans)** (*E*-1-Metil-1,2-difenilpropeno)

***Z*-α-Metilestilbeno (cis)** (*Z*-1-Metil-1,2-difenilpropeno)

El reactivo es una molécula quiral que posee dos átomos de carbono asimétricos. Puede existir en cuatro formas isómeras —dos pares de enantiómeros—. Si se separan los diastereómeros y se someten después a las mismas condiciones de la reacción de eliminación, uno de ellos forma exclusivamente el alqueno *E*, mientras que el otro produce la forma *Z*. *La reacción de eliminación de cada diastereómero transcurre de manera estereoespecífica.*

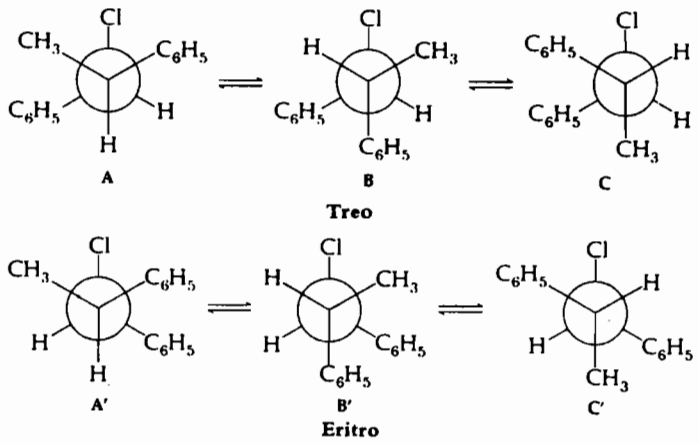
treo-1-Cloro-1,2-difenilpropano (p.f. 51°) $\xrightarrow{NaOEt/EtOH}$ *E*-α-Metilestilbeno (trans) 100 %

eritro-1-Cloro-1,2-difenilpropano (p.f. 139°) $\xrightarrow{NaOEt/EtOH}$ *Z*-α-Metilestilbeno (cis) 98 %

Los prefijos *eritro-* y *treo-* se utilizan a menudo para designar las configuraciones relativas en compuestos que poseen dos átomos de carbono asimétricos adyacentes que soportan grupos diferentes, pero similares. Estos prefijos derivan de los carbohidratos eritrosa y treosa. *Eritro* corresponde al diastereómero que, cuando se observa a lo largo del enlace que conecta los átomos de carbono asimétricos, posee un rotámero en el que todos los grupos similares están eclipsados. El diastereómero *treo* no posee un rotámero en el que todos los grupos similares estén eclipsados (ver fig. 10-1). Cuando los grupos o átomos unidos a ambos carbonos asimétricos son idénticos, el isómero *eritro* es *meso* y el *treo* es *dl* (sec. 4-4*E*).

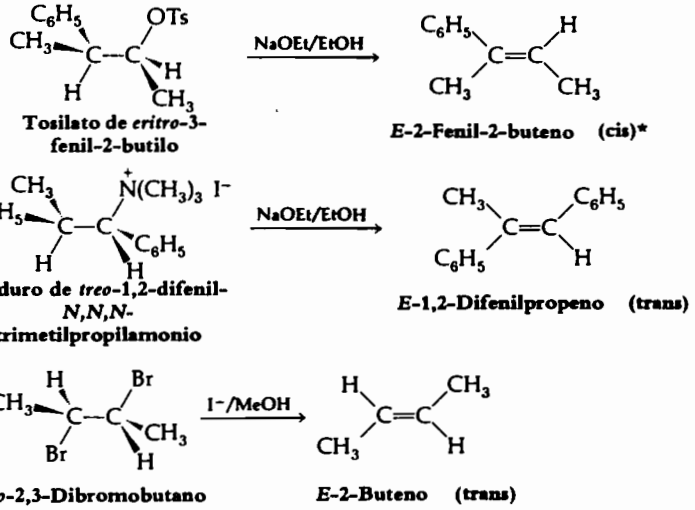
FIGURA 10-1

Rotámeros del *treo-* y *eritro*-1-cloro-1,2-difenilpropano.



El examen de los rotámeros alternados de los compuestos treo y critro (figura 10-1) proporciona una pista sobre el origen de la estereoespecificidad de la reacción. Esta reacción *E*2 implica la pérdida de un protón de un átomo de carbono simultáneamente con la salida de un cloruro desde el otro. Si se eliminara HCl de los rotámeros treo **B** o **C**, el alqueno formado poseería la configuración *Z*. Pero en realidad, el isómero treo origina el alqueno *E*. Sólo el rotámero treo **A** eliminará HCl mediante un proceso concertado, dando el alqueno *E*. Además, la eliminación debe proceder desde lados opuestos de la molécula, es decir, por un mecanismo *anti*.

Se llega a una conclusión similar si se considera la formación del alqueno *Z* a partir del reactivo critro. Se han acumulado una gran cantidad de datos estereoquímicos que dan soporte a la estereoespecificidad anti para las reacciones *E*2.



PROBLEMA 10-7 | **El isómero treo del 1-cloro-1,2-difenilpropano experimenta eliminación a una velocidad más rápida que el isómero eritro. Considere las posibles interacciones estéricas para explicar esta diferencia en la velocidad.**

PROBLEMA 10-8 | **Utilice fórmulas estereoquímicas con enlaces en cuña para indicar el mecanismo de eliminación de HBr a partir del *eritro* [1(*R*), 2(*R*)] y del *treo* [1(*S*),2(*R*) 1-bromo-1,2-difenilpropano.**

PROBLEMA 10-9 | **Utilizando una fórmula de proyección de Newman, indique por qué se forma un doble enlace *E* en la condensación aldólica del benzaldehído y la acetona.**

B. Factores estereoelectrónicos

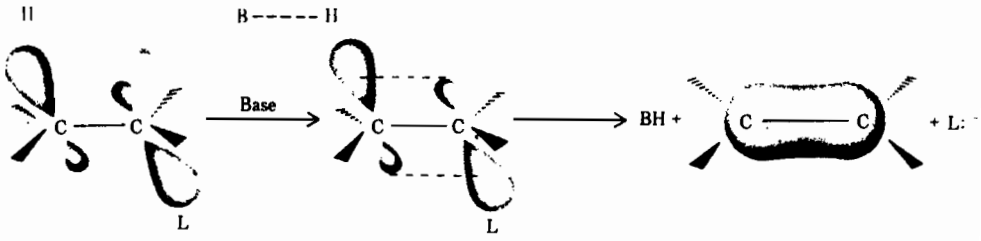
El examen de la reorganización electrónica que tiene lugar durante la eliminación revela una analogía con la sustitución. En la reacción S_N2, los electrones del nucleófilo forman un nuevo enlace σ al tiempo que el grupo saliente deja la molécula. Durante la eliminación, son los electrones enlazantes del sustituyente β los que esencialmente desplazan al grupo saliente al tiempo que forman un enlace π.

Consideremos la disposición más favorable de los orbitales moleculares implicados en la secuencia de eliminación. Los electrones del enlace σ del carbono β se deslocalizarán hacia el orbital vacío en formación en el átomo de carbono α, produciendo el enlace π del alqueno. Dado que los orbitales *p* que constituyen un enlace π son coplanares, es razonable suponer que la *coplanaridad* de los orbitales σ que conducen al enlace π será preferida desde el punto de vista energético. Además, se minimizan las interacciones estéricas cuando los dos grupos que se pierden están en lados opuestos de la molécula.

* En este ejemplo, la designación antigua, cis, indica que los grupos idénticos (metilo) están en el mismo lado del doble enlace. La designación *E* se basa en la prioridad derivada de la regla de la secuencia, de acuerdo con la cual el grupo fenilo tiene preferencia en un carbono y el grupo metilo en el otro (sec. 4-1*B*).

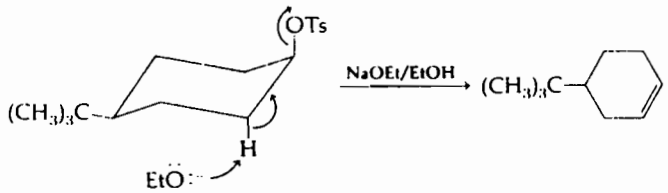
FIGURA 10-2

Secuencia estereoelectrónica antiperiplanar de la reacción *E*2.



Estos factores estereoelectrónicos aportan una base teórica para la preferencia del curso estereoquímico anti en las reacciones de eliminación concertadas. La disposición de los dos grupos que salen se denomina *antiperiplanar* (fig. 10-2).

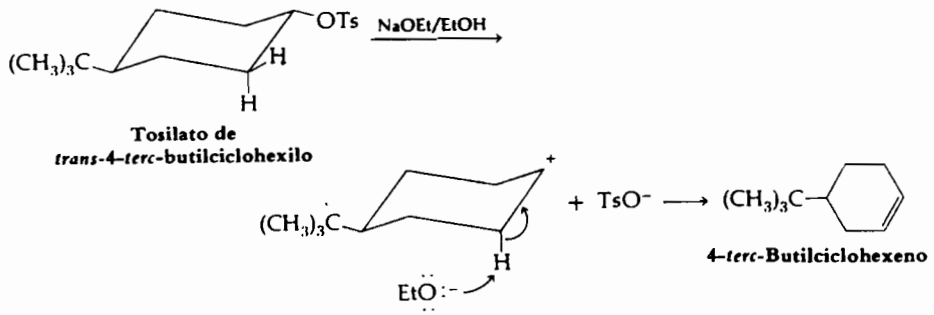
La eliminación en compuestos cíclicos proporciona un ejemplo particularmente útil de los requisitos estereoeléctricos comentados antes. El grupo *terc*-butilo es suficientemente voluminoso para actuar fijando la conformación cuando se encuentra como sustituyente en un ciclohexano (sec. 4-3*C*). Por consiguiente, los isómeros *cis* y *trans* del tosilato de 4-*terc*-butilciclohexilo poseerán el grupo tosilato, más pequeño, en posiciones axial y ecuatorial, respectivamente. Sólo el isómero cis posee la configuración adecuada para una eliminación *E*2 antiperiplanar.



*** Tosilato de *cis*-4-*terc*-butilciclohexilo**

4-*terc*-Butilciclohexeno

Por el contrario, el isómero trans no experimenta eliminación *E*2. El tosilato ecuatorial no puede llegar a estar coplanar con ningún átomo de hidrógeno en β. Tiene lugar una lenta eliminación, pero por un mecanismo unimolecular.



Tosilato de *trans*-4-*terc*-butilciclohexilo

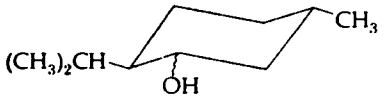
4-*terc*-Butilciclohexeno

* Observe que se utilizan cis y trans para designar las configuraciones de los sustituyentes de compuestos cíclicos saturados.

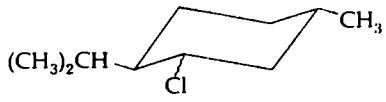
PROBLEMA 10-10 | **¿Cuál es el ángulo diedro aproximado entre el grupo tosilato y los átomos de hidrógeno en β, en el tosilato de *trans*-4-*terc*-butilciclohexilo? Dibuje una fórmula de proyección de Newman para mostrarlo.**

PROBLEMA 10-11 | **Explique el hecho de que el tosilato de *cis*-2-fenilciclohexilo experimente la eliminación de ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH) unas 10^4 veces más deprisa que el isómero trans.**

Puede usarse la tendencia muy acentuada a la eliminación antiperiplanar como base para la asignación configuracional de ciertos isómeros. El cloruro de mentilo y el cloruro de neomentilo derivan de los alcoholes terpénicos mentol y neomentol. Los isómeros difieren tan sólo en la configuración del átomo de carbono unido al grupo cloro (o hidroxilo).



Mentoles



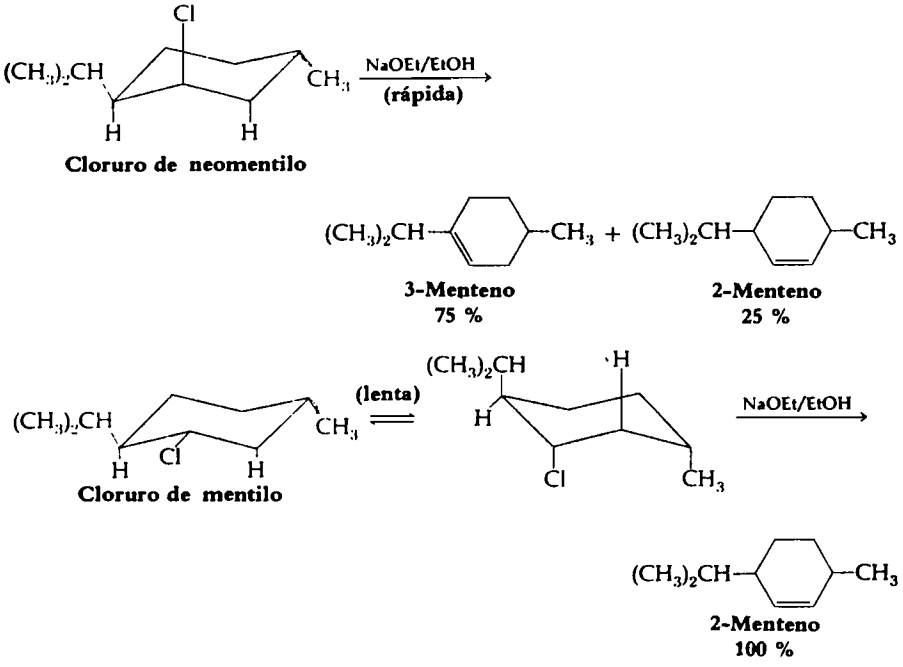
Cloruros de mentilo

Si se trata el cloruro de mentilo con etóxido sódico en etanol, tiene lugar una lenta eliminación que conduce a 2-menteno. En condiciones similares, el cloruro de neomentilo conduce rápidamente a una mezcla de 2- y 3-mentenos (fig. 10-3).

Si suponemos que tiene lugar una eliminación anti, el cloruro de neomentilo debe ser el isómero con un átomo de cloro axial. La pérdida de cualquiera de los

FIGURA 10-3

Curso estereoquímico de las eliminaciones en los cloruros de mentilo y neomentilo.



dos diferentes átomos de hidrógeno en β, antiperiplanares, conduce a los productos observados.

El cloruro de mentilo debe ser, por consiguiente, el isómero con un átomo de cloro ecuatorial. La eliminación anti sólo puede tener lugar si el anillo experimenta un cambio hacia la conformación con todos los sustituyentes axiales, menos favorable. La inversión conformacional requerida como paso previo a la *eliminación anti* justifica la velocidad de reacción más lenta.

PROBLEMA 10-12

a ¿Por qué es razonable sugerir un cambio conformacional (inversión del anillo) para la eliminación del cloruro de mentilo si no se propuso tal cambio para la eliminación del tosilato de *trans*-4-*terc*-butilciclohexilo?

b ¿Qué pruebas hay de que el mecanismo para la eliminación en el cloruro de mentilo con metóxido sódico-metanol no sea *E*1?

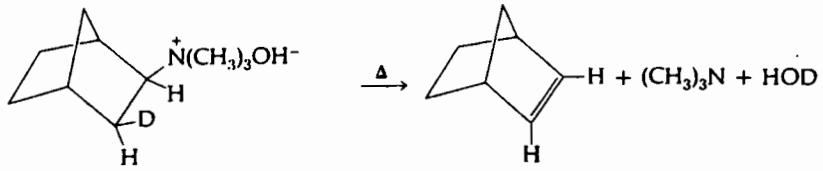
PROBLEMA 10-13

Uno de los nueve esteroisómeros del 1,2,3,4,5,6-hexaclorociclohexano experimenta la deshidrocloración unas 10^4 veces más lentamente que cualquiera de los otros. Dibuje la estructura del esteroisómero que reacciona lentamente y explique su baja reactividad.

C. Eliminación sin

Ciertas moléculas rígidas no son capaces de alcanzar la disposición antiperiplanar favorable de los grupos salientes. La eliminación anti se ve inhibida, y puede transcurrir por otro camino mecanístico o estereoquímico. Vimos que los tosilatos de 4-*terc*-butilciclohexilo, conformacionalmente rígidos, experimentan eliminación *E*1 o *E*2 según de qué estereoisómero se trate (sec. 10-2*B*).

También existen pruebas experimentales de que ciertos compuestos en los que los grupos salientes son *coplanares y están al mismo lado de la molécula* pueden experimentar eliminación concertada. Se dice que los grupos son *sinperiplanares*, y el proceso representa una *eliminación sin*. En el compuesto bicíclico que se muestra a continuación, el grupo amonio cuaternario y el átomo de hidrógeno en β no pueden llegar a estar coplanares. Sin embargo, el átomo de deuterio en sin es coplanar con el amonio, y se pierde en la reacción de eliminación.



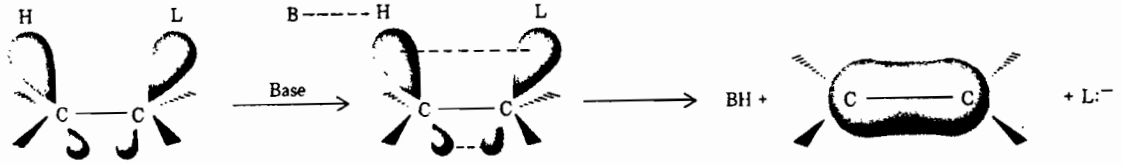
Hidróxido de *N, N, N*-trimetil-3-deuteriobiciclo [2,2,1]-2-heptilamonio

Biciclo [2,2,1]-2-hepteno 94 %

Consideraciones estereoelectrónicas sugieren que la *sinperiplanaridad* de los grupos que salen permite una conversión razonable de los orbitales moleculares del reactivo en los orbitales π del alqueno producto de la reacción (fig. 10-4).

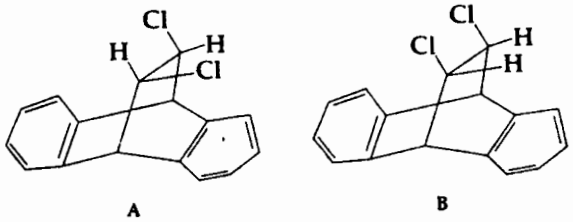
FIGURA 10-4

Secuencia estereoelectrónica sinperiplanar de la reacción *E2*.



Vemos que la *coplanaridad* de los grupos salientes, tanto si es sin como si es anti, es de importancia fundamental para las reacciones que transcurren por mecanismo *E2*. Sin embargo, el eclipsamiento de los grupos durante la reacción hace que la eliminación sin sea considerablemente menos favorable, y por consiguiente más lenta, que la eliminación anti.

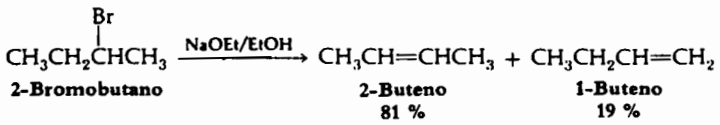
PROBLEMA 10-14 **Justifique el hecho de que la eliminación de HCl sea más rápida a partir de A que de B**



A B

10-3 DIRECCION DE LA ELIMINACION

Muchos sustratos poseen más de una clase de átomos de hidrógeno en β que pueden perderse en la reacción de eliminación. La eliminación de HBr a partir de 2-bromobutano, por ejemplo, puede implicar la eliminación de un protón de un grupo metilo o de un metileno. La reacción con etóxido sódico en etanol conduce en realidad a la formación de una mezcla de los dos alquenos producto posibles.



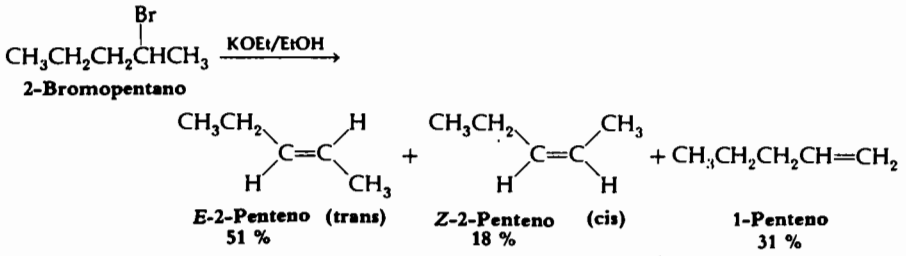
Algunas reacciones de eliminación conducen a la formación de mezclas de alquenos; otras producen sólo un isómero entre los posibles. Es común designar la dirección de la eliminación por el grado de sustitución del doble enlace carbono-carbono del producto. Cuando se forma el *alqueno más sustituido* (2-buteno en el ejemplo anterior) se dice que el proceso transcurre con *orientación Saytzeff*. La formación del *alqueno menos sustituido* (1-buteno en el caso anterior) es el resultado de la *orientación Hofmann*. Veremos en esta sección que la estructura del sustrato, la naturaleza del grupo saliente y las condiciones de reacción

desempeñan un papel de cara a gobernar qué átomo o grupo en β es el que se elimina.

A. Formación del alqueno más sustituido

La formación del alqueno más sustituido (*el producto Saytzeff*) corresponde generalmente a la formación del *alqueno más estable*. Hemos visto (sec. 6-4*B*) que los grupos alquilo estabilizan un doble enlace. No es por tanto sorprendente encontrar que el estado de transición que conduce al alqueno más sustituido pueda ser también de menor energía que el que conduce al alqueno menos sustituido (figura 10-5). La estabilidad aportada por cada grupo alquilo a un doble enlace es baja; generalmente de 1-3 kcal/mol (4-12 kJ/mol). Así, la preferencia por el producto Saytzeff en una reacción *E*2 es a menudo pequeña.

El alqueno más sustituido producido en la reacción existirá normalmente como una mezcla de estereoisómeros *E* y *Z*. La relación isomérica *E*/*Z* depende de las interacciones estéricas en el estado de transición que conduce a cada isómero. Normalmente está favorecida la formación del isómero con los grupos más voluminosos situados en lados opuestos del doble enlace.

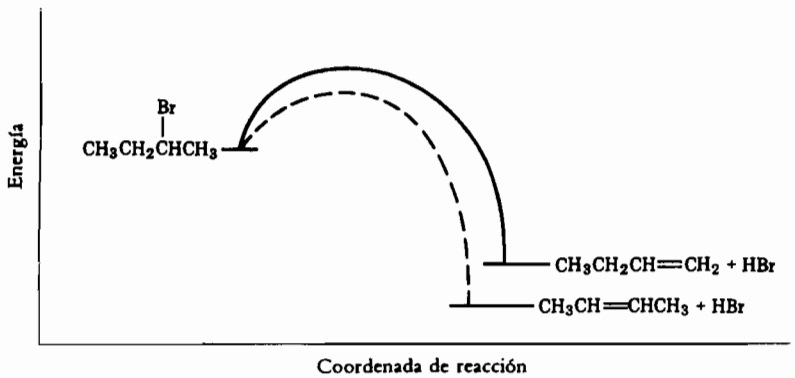


PROBLEMA 10-15 **Utilice fórmulas de proyección de Newman para justificar la mezcla de productos encontrada al tratar 2-bromopentano con etóxido potásico en etanol.**

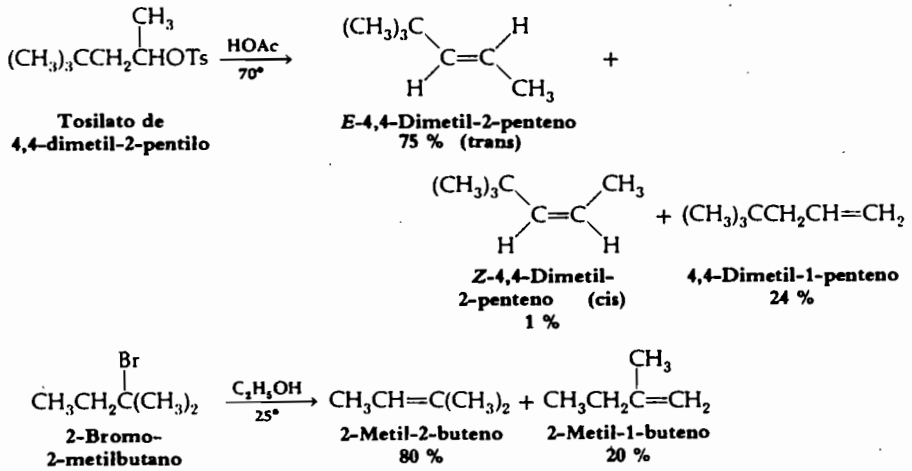
Cuando una reacción de eliminación transcurre con mecanismo *E*1, la formación del carbocatión intermedio es el paso que controla la velocidad. La forma-

FIGURA 10-5

Diagrama de perfil de energía de la formación de 1- y 2-butenos mediante el mecanismo *E*2.



ción del producto tiene lugar en un segundo paso, rápido, y está regida principalmente por la estabilidad del alqueno. *Las reacciones de eliminación que transcurren con mecanismo E1 dan lugar predominantemente al producto más sustituido (Saytzeff).*

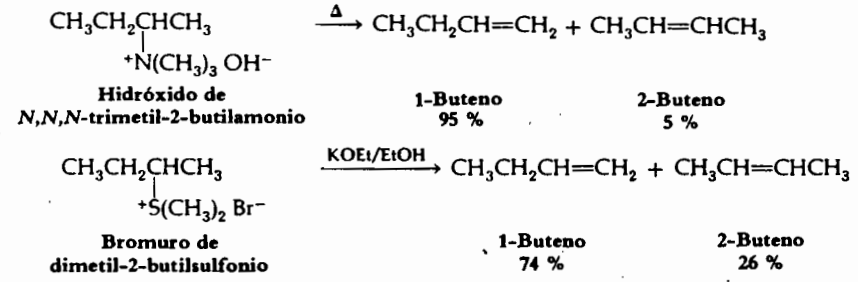


PROBLEMA 10-16 | **Justifique los rendimientos de los productos isoméricos obtenidos de la eliminación del tosilato de 4,4-dimetil-2-pentilo.**

PROBLEMA 10-17 | **Dé una explicación para el hecho de que la reacción del 2-bromo-1-fenilpropano con etóxido sódico en etanol conduzca sólo a 1-fenilpropeno (β metilestireno), y no a 3-fenilpropeno.**

B. Formación del alqueno menos sustituido

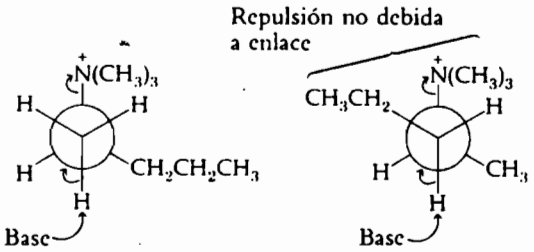
La formación del alqueno más sustituido (orientación Saytzeff) predomina en la eliminación de grupos salientes pequeños, como halógeno. Cuando el sustrato es una sal de amonio cuaternario o una sal de sulfonio, pasa a ser predominante el alqueno menos sustituido (orientación Hofmann).



Muchos factores pueden contribuir a la formación del alqueno menos sustituido, pero se cree generalmente que las interacciones estéricas son las más importantes. Los grupos amonio y sulfonio son grupos salientes voluminosos. El

FIGURA 10-6

Efectos estéricos sobre la eliminación de la sal de *N,N,N*-trimetil-2-pentilamonio.



Conformación que lleva al alqueno menos sustituido

Conformación que lleva al alqueno más sustituido

examen de las fórmulas de proyección de Newman para la eliminación antiperiplanar sugiere que la conformación que conduce al producto Hofmann está menos apiñada (fig. 10-6).

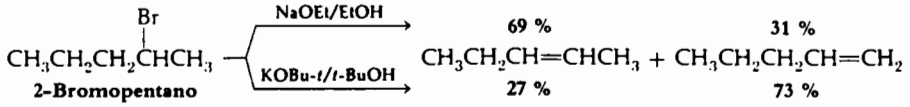
PROBLEMA 10-18

Justifique el siguiente cambio en la relación de 1-penteno a 2-penteno, productos de la reacción, al modificarse el grupo saliente.

$$CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{C}}HCH_3 \xrightarrow[EtOH]{NaOEt} CH_3CH_2CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CH_2CH{=}CHCH_3$$

X =	−Br	−OTs	$-\overset{+}{S}(CH_3)_2$	$-SO_2CH_3$	$-\overset{+}{N}(CH_3)_3$
1-eno/2-eno =	0,45	0,97	6,7	7,7	≈50

Una prueba adicional de que los factores estéricos son importantes, de cara a controlar la orientación durante la eliminación concertada, se basa en el tamaño de la base. Las bases voluminosas tienden a favorecer la formación del alqueno menos sustituido, incluso cuando el grupo saliente es un halogenuro.



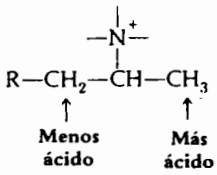
PROBLEMA 10-19

Justifique el cambio en la relación del 1-alqueno al 2-alqueno producidos en la reacción al modificar la base en la deshidrobromación del 2-bromo-2,3-dimetilbutano.

Base =	$C_2H_5O^-$	$(CH_3)_3CO^-$	$CH_3CH_2C(CH_3)_2O^-$	$(CH_3CH_2)_3CO^-$
1-eno/2-eno =	0,25	2,7	4,3	11,4

También se considera como posible factor contribuyente a la relación isomérica entre los alquenos producto de la reacción la acidez relativa de los átomos de hidrógeno en β terminales e internos. Un átomo de hidrógeno terminal tiende a ser más ácido dado que su base conjugada, un carbanión menos sustituido, es

más estable (sec. 6-5*B*). En las sales de amonio cuaternario o de sulfonio, el átomo cargado positivamente aumenta la acidez de la molécula. La abstracción del átomo de hidrógeno en β por parte de la base es relativamente más importante que con reactivos no cargados. Podemos considerar que la reacción *E*2 se hace más «similar a *E*1cB».



Está claro que son muchos los factores que pueden contribuir a la dirección de la eliminación por mecanismo *E*2. Una consecuencia muy importante de la orientación Hofmann es la de darse cuenta de que la energía del estado de transición, y por consiguiente la velocidad de reacción, no está siempre controlada por la estabilidad del producto.

PROBLEMA 10-20 **Dibuje diagramas de perfil de energía para la formación de los productos Saytzeff y Hofmann en la eliminación promovida por base del yoduro de *N*,*N*,*N*-trimetil-2-pentilamonio. Utilice un único gráfico a fin de comparar los niveles energéticos relativos.**

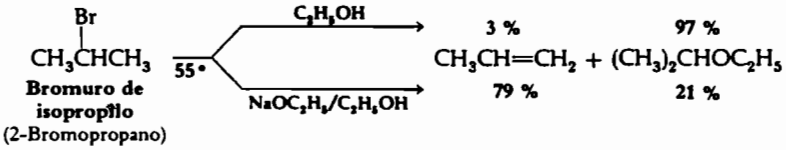
10-4 ELIMINACION FRENTE A SUSTITUCION

Un problema que debe afrontar el químico sintético es la competencia entre eliminación y sustitución. Estas dos importantes reacciones están muy íntimamente relacionadas desde el punto de vista mecanístico, y, sin embargo, conducen a productos muy diferentes (sec. 9-4*B*).

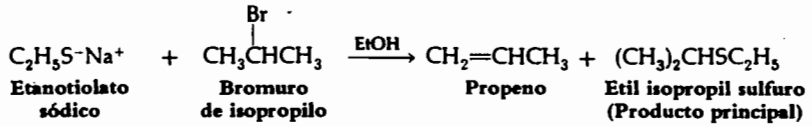
Sin embargo, un sustrato particular responderá normalmente a los cambios en las condiciones de reacción favoreciendo uno u otro mecanismo. Los cambios en la base-nucleófilo poseen normalmente un marcado efecto sobre los mecanismos de eliminación-sustitución. El medio de reacción y la temperatura poseen una influencia significativa, pero menor.

A. Basicidad frente a nucleofilia

La eliminación promovida por base de HL requiere la abstracción de un protón, mientras que la sustitución implica la formación de un enlace a un átomo de carbono (sec. 9-3*C*). La basicidad es el factor importante de cara a la eliminación, mientras que la nucleofilia es preponderante en la sustitución. Es común utilizar condiciones de reacción fuertemente básicas cuando la eliminación es la reacción deseada.

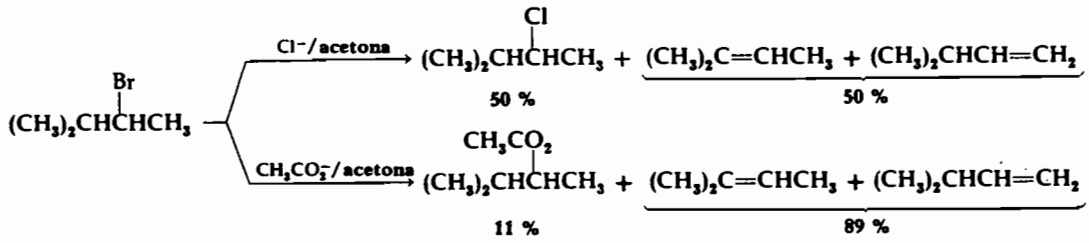


La naturaleza de la base o nucleófilo también afectará la relación de eliminación a sustitución. Muchos buenos nucleófilos no son bases fuertes (sec. 9-3*B*). En el anterior ejemplo, el etóxido sódico actúa fundamentalmente como una base en su reacción con el bromuro de isopropilo. Cuando el reactivo es el etanotiolato sódico, la sal derivada del etanotiol, la sustitución es la reacción predominante. El azufre aniónico es más nucleófilo que un oxígeno aniónico.



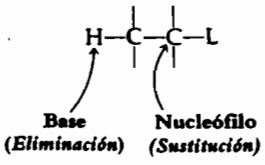
PROBLEMA 10-21 **Explique por qué aniones tales como tiofenóxido ($C_6H_5S^-$), azida y cianuro raramente se utilizan como bases en reacciones de eliminación.**

PROBLEMA 10-22 **Dé una explicación para las diferentes mezclas de productos obtenidas al tratar el 2-bromo-3-metilbutano con cloruro o acetato en acetona.**



B. Estructura del sustrato

La congestión estérica en el sustrato favorece la eliminación sobre la sustitución. Este efecto estérico es generalmente importante, tanto si los sustituyentes responsables de la congestión están situados en el carbono α como si están en el β. El acercamiento del nucleófilo a un átomo de carbono es más sensible al impedimento estérico que la abstracción de un átomo de hidrógeno en β.



Una mayor *estabilidad del producto* es probablemente otro factor que justifica un aumento en la eliminación al aumentar el número de grupos sobre el sustrato. Los alquenos (y los estados de transición que conducen a los mismos) son

estabilizados por los grupos alquilo y no es de esperar un efecto electrónico similar en el proceso de sustitución. En los dos ejemplos siguientes, los efectos electrónicos y estéricos contribuyen al aumento de la eliminación en el caso de la sal de isopropilsulfonio.

$$C_2H_5\overset{+}{S}(CH_3)_2Br^- \xrightarrow{NaOC_2H_5/C_2H_5OH} CH_2{=}CH_2 + C_2H_5OC_2H_5$$

Bromuro de etildimetilsulfonio — **Etileno 12 %** — **Dietil éter 88 %**

$$(CH_3)_2CH\overset{+}{S}(CH_3)_2Br^- \xrightarrow{NaOC_2H_5/C_2H_5OH} CH_2{=}CHCH_3 + (CH_3)_2CHOC_2H_5$$

Bromuro de isopropildimetilsulfonio — **Propeno 61 %** — **Etil isopropil éter 39 %**

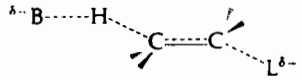
PROBLEMA 10-23 **Dé una explicación para las velocidades relativas de reacción *E*2 de cada uno de los siguientes sustratos en etanol-etóxido a 55°.**

Sustrato	$k_2 \times 10^5$
CH_3CH_2Br	1,6
$CH_3CH_2CH_2Br$	5,3
$(CH_3)_2CHCH_2Br$	8,6
$C_6H_5CH_2CH_2Br$	561

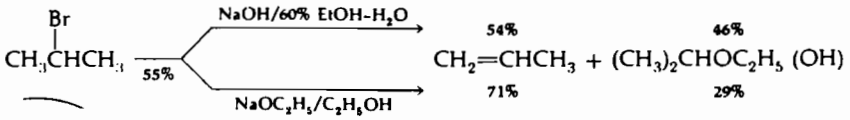
PROBLEMA 10-24 **Justifique el hecho de que el 3-cloro-3-metilpentano conduce por solvólisis a algo más de alqueno que el 3-cloro-3-etilpentano.**

C. Disolvente

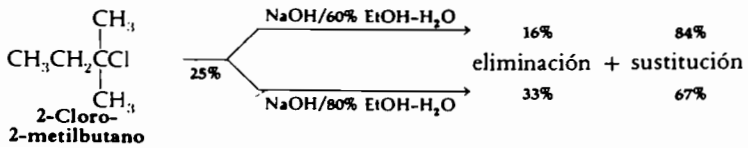
Ya hemos visto que el estado de transición de una reacción S_N2 típicamente dispersa carga y está, por consiguiente, favorecido por una disminución en la polaridad del disolvente (sec. 9-*D*). El examen del estado de transición *E*2 correspondiente muestra que la carga se encuentra incluso más dispersada, ya que intervienen cinco átomos.



Una disminución en la polaridad del disolvente favorece más la eliminación que la sustitución.



Una consideración similar de los mecanismos *E*1 y S_N1 muestra que la carga está más dispersada en el estado de transición que conduce a la eliminación. La disminución de la polaridad del disolvente favorece de nuevo la eliminación.



PROBLEMA 10-25

a ¿Qué efecto tendrá sobre la relación de velocidades $S_N1/E1$ una disminución en la polaridad del disolvente?

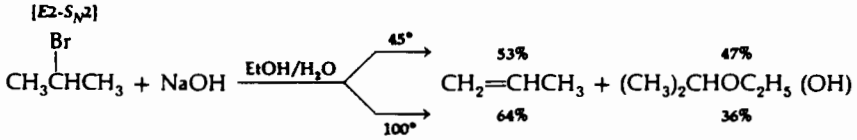
b Dibuje el segundo estado de transición para las relaciones $E1$ y S_N1. Indique la distribución de cargas en cada uno de ellos.

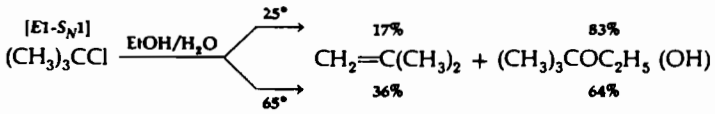
PROBLEMA 10-26

Dibuje las estructuras de los productos de la reacción del 2-cloro-2-metilbutano con hidróxido sódico en etanol acuoso.

D. Temperatura

La eliminación competitiva a la sustitución se hace generalmente más rápida respecto a ésta al aumentar la temperatura. Esto es verdad tanto si las reacciones transcurren por los mecanismos $E1$-S_N1 como por los $E2$-S_N2. Un método sencillo utilizado a menudo para favorecer la eliminación consiste en llevar a cabo la reacción a temperaturas elevadas.





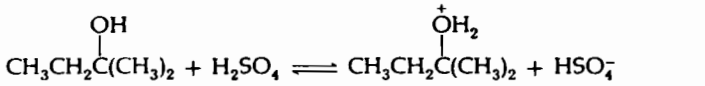
10-5 FORMACION DE ALQUENOS

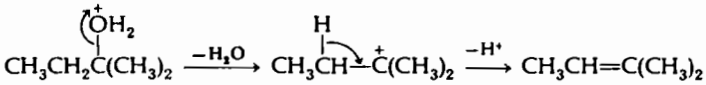
Las secciones precedentes de este capítulo han explorado las bases para la comprensión de las reacciones de eliminación. No obstante, la prueba definitiva de las teorías es su aplicación a problemas sintéticos reales. Consideraremos en esta sección los diferentes tipos de reacciones de eliminación que conducen a la formación de alquenos utilizadas en el laboratorio. En posteriores secciones del capítulo se considerará la formación de alquinos (sec. 10-6), así como la formación de enlaces múltiples carbono-heteroátomo (sec. 10-7).

A. Deshidratación

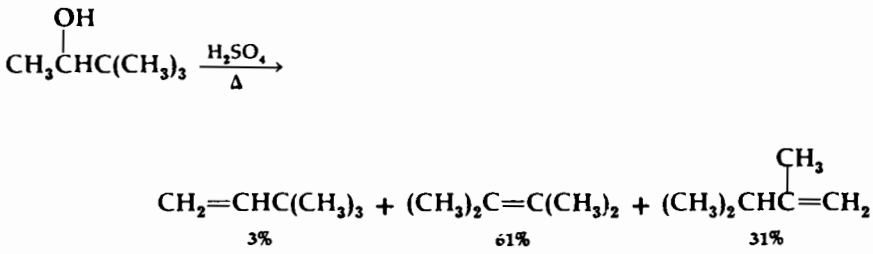
La formación de un doble enlace carbono-carbono a través de deshidratación no es nueva para nosotros. Hemos visto muchas reacciones en que se obtienen alquenos subsiguientemente a la preparación de alcoholes. La formación de compuestos carbonílicos α,β-insaturados durante la reacción aldólica (sec. 7-7*B*) y la eliminación de agua durante el tratamiento de los crudos de reacción de ciertas reacciones de Grignard (sec. 7-5C) son dos ejemplos que ya se han considerado previamente.

La deshidratación de alcoholes se cataliza generalmente por ácido. Los alcoholes terciarios reaccionan considerablemente más deprisa que los alcoholes primarios, lo que sugiere que el paso que controla la velocidad es la formación de un carbocatión. En esta reacción *E*1, la protonación del grupo hidroxilo conduce a la pérdida de agua.

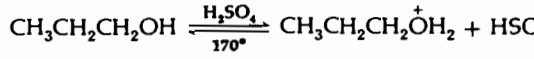


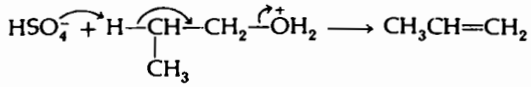


PROBLEMA 10-27 **Indique de qué manera los siguientes resultados dan soporte a un mecanismo *E*1 para la deshidratación catalizada por ácido del 3,3-dimetil-2-butanol.**

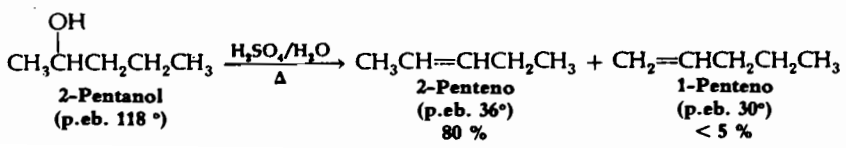


Probablemente en la deshidratación de alcoholes primarios no intervienen carbocationes primarios. Se supone que la eliminación transcurre con mecanismo *E*2 a partir del alcohol protonado. En ácido sulfúrico, la especie que elimina el protón en β, puede ser HSO_4^-.



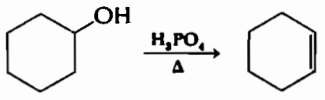


El alqueno formado posee siempre un punto de ebullición inferior al del alcohol precursor. Una técnica experimental utilizada ocasionalmente para alcanzar el máximo rendimiento de la reacción de deshidratación consiste en separar el alqueno por destilación a medida que se forma.



PROBLEMA 10-28 **La deshidratación del alcohol etílico con ácido sulfúrico a una temperatura próxima a los 140° conduce a éter dietílico (sec. 8-6*B*), mientras que a temperaturas más elevadas se obtiene etileno. Suponga que el etileno se forma a partir del éter y proponga un mecanismo para esta reacción.**

También se utilizan otros catalizadores además del ácido sulfúrico. A menudo se utiliza en su lugar ácido fosfórico para evitar la carbonización del producto orgánico. Reactivos como el cloruro de tionilo y los halogenuros de fósforo son efectivos para la conversión del hidroxilo en un buen grupo saliente (secs. 8-2*A* y 9-3*A*) en la reacción de deshidratación.



Ciclohexanol (p.eb. 161°) → **Ciclohexeno (p.eb. 83°) 84 %**

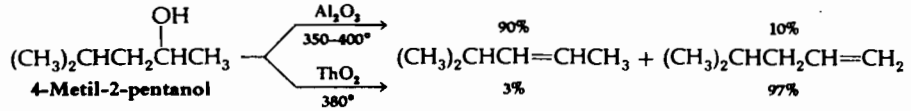
$$(C_6H_5)_2CCH(C_6H_5)_2 \xrightarrow[CHCl_3]{SOCl_2} (C_6H_5)_2C{=}C(C_6H_5)_2$$

1,1,2,2-Tetrafeniletanol → **Tetrafeniletileno 83 %**

$$C_6H_5CH_2CHC_6H_5 \xrightarrow{PBr_3} C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$$

1,2-Difeniletanol → **Estilbeno (1,2-Difenileteno) 95 %**

La deshidratación se lleva a cabo en la industria, y a menudo en el laboratorio, haciendo circular un alcohol (en forma de vapor) sobre un catalizador caliente de alúmina (Al_2O_3) o de óxido de torio (ThO_2). Ambos catalizadores son ácidos de Lewis. Los dos catalizadores son complementarios, ya que la alúmina favorece la formación del alqueno más sustituido y el óxido de torio conduce principalmente al alqueno menos sustituido.



4-Metil-2-pentanol → (Al_2O_3, 350–400°) **90%** $(CH_3)_2CHCH{=}CHCH_3$ **3%** + **10%** $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CH_2$ **97%**; (ThO_2, 380°)

La tendencia a que ocurran isomerizaciones y transposiciones durante la eliminación catalizada por ácido puede limitar la utilidad sintética del proceso. La deshidratación del alcohol primario de cadena larga, 1-octanol, proporciona un ejemplo extremo al respecto, ya que no se obtiene en absoluto el alqueno terminal. La isomerización catalizada por ácido del producto conduce a la formación de alquenos más sustituidos.

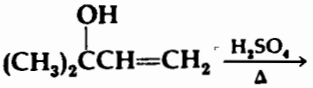
$$CH_3(CH_2)_6CH_2OH \xrightarrow[\Delta]{H_3PO_4} CH_3(CH_2)_4CH{=}CHCH_3 + CH_3(CH_2)_3CH{=}CHCH_2CH_3$$

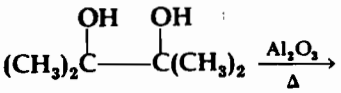
1-Octanol → **2-Octeno (producto principal)** + **3-Octeno (trazas)**

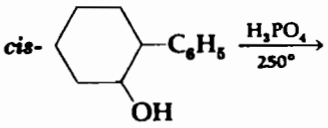
a través de

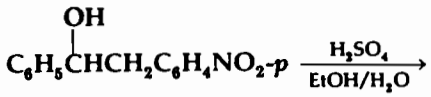
$$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 \xrightleftharpoons{H^+} CH_3(CH_2)_4\overset{H}{\underset{|}{C}}H\text{–}\overset{+}{C}HCH_3$$

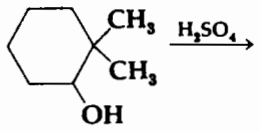
PROBLEMA 10-29 **Prediga el principal producto de cada una de las siguientes reacciones:**

a 

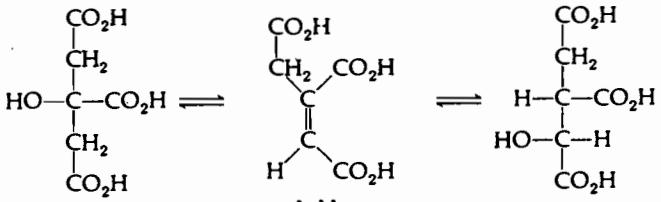
b 

c 

d 

e 

En muchos procesos biológicos tienen lugar deshidrataciones. En el *ciclo de Krebs*, el ácido cítrico se convierte en ácido isocítrico a través de una secuencia de deshidratación-hidratación. La enzima aconitasa cataliza la eliminación estereoespecífica de agua y su posterior readición, también estereoespecífica.



B. Deshidrohalogenación

La deshidrohalogenación —*eliminación de* HX— fue una de las primeras reacciones conocidas e investigadas que conducen a la formación de alqueno. Ya hemos visto muchos ejemplos de la reacción, que ha resultado particularmente útil para el estudio de los mecanismos de eliminación. Se ha utilizado la deshidrohalogenación para preparar muchos alquenos, si bien su utilidad sintética se ve menguada a menudo por la existencia de procesos competitivos. Las reacciones se llevan a cabo normalmente utilizando alcóxidos como bases y a temperaturas elevadas, condiciones que favorecen una rápida eliminación bimolecular (*E*2).

$(C_6H_5)_3CCH_2CH_2Cl + NaOEt \xrightarrow[\Delta]{EtOH} (C_6H_5)_3CCH{=}CH_2$

3-Cloro-1,1,1-trifenilpropano — **3,3,3-Trifenilpropeno, 90 %**

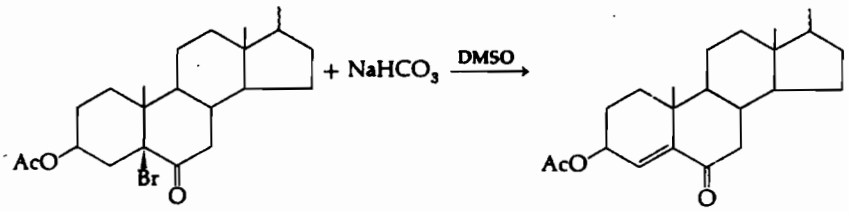
$CH_3(CH_2)_6CH_2Br + KOBu\text{-}t \xrightarrow[\Delta]{t\text{-}BuOH} CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2$

1-Bromooctano — ***terc*-Butóxido potásico** — **1-Octeno, 85 %**

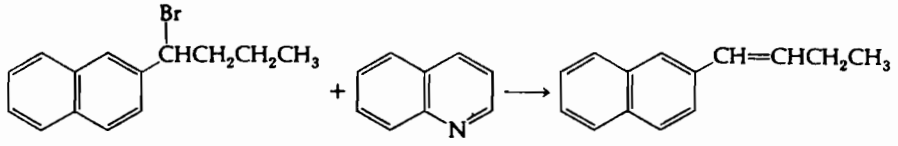


1,2-Dibromociclohexano — **Isopropóxido de potasio** — **1,3-Ciclohexadieno, 55 %**

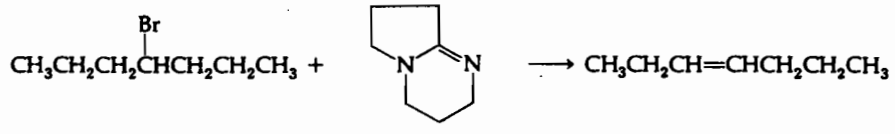
En algunos casos es precisa una deshidrohalogenación muy suave para minimizar reacciones secundarias. Un ejemplo tomado de la síntesis de un esteroide utiliza DMSO como disolvente para realzar la reactividad de una base débil (sec. 9-3*D*).



Las aminas han sido muy utilizadas como bases para reacciones de eliminación. Son fácilmente asequibles bajo una gran variedad de tipos estructurales, y su pequeña basicidad minimiza a menudo reacciones secundarias competitivas. La amina bicíclica, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), ha sido introducida recientemente como un excelente reactivo de deshidrohalogenación.

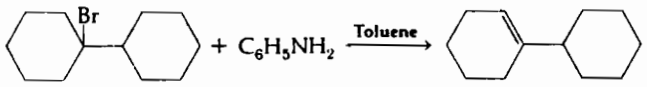


1-Bromo-1-(2-naftil)butano — **Quinolina** — **1-(2-naftil)-1-buteno, 81 %**



4-Bromoheptano — **1,5-Diazabiciclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN)** — **3-Hepteno, 91 %**

* Eter dimetílico del trietilenglicol, $CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$.



1-Bromo-1-ciclohexilciclohexano — Anilina — 1-Ciclohexilciclohexeno, 91 %

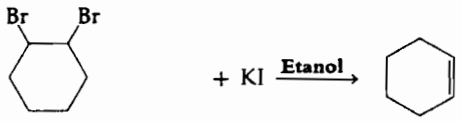
PROBLEMA 10-30 **Dibuje las fórmulas estructurales de los productos obtenidos por deshidrocloración con NaOEt/EtOH de cada uno de los siguientes compuestos. Si se forma más de un producto, prediga cuál será el mayoritario, justificando su elección.**

a 2-Cloro-2,3-dimetilbutano
b 2-Cloro-3-metilbutano
c 3-Cloropentano
d 1,4-Diclorociclohexano
e 3-Clorociclohexeno

C. Deshalogenación

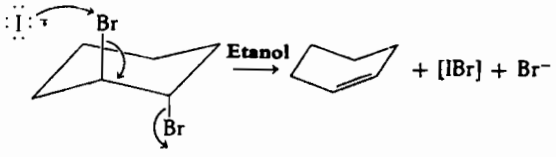
En las reacciones de 1,2-eliminación más comunes, el protón es uno de los dos grupos que se pierden. Cuando en un sustrato están presentes dos átomos de halógeno, la reacción con base puede conducir a una doble deshidrohalogenación. El ciclohexadieno se prepara de esta manera a partir del 1,2-dibromociclohexano (sec. 10-5*B*).

No obstante, si se trata el mismo 1,2-dihalogenuro con yoduro potásico, un reactivo relativamente no básico, se obtiene ciclohexeno, una monoolefina. *La eliminación de dos átomos de halógeno produce una deshalogenación.*



trans-1,2-Dibromociclohexano — Ciclohexeno

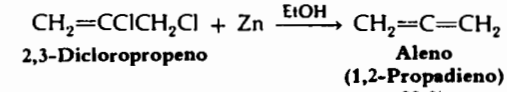
La deshalogenación mediante ion yoduro es un proceso estereoespecífico que transcurre con un curso estereoquímico anti. El yoduro actúa de la misma manera que la base en la deshidrohalogenación (sec. 10-5*B*). En esta reacción *E*2, la pérdida de los átomos de halógeno está sincronizada con la formación del doble enlace.



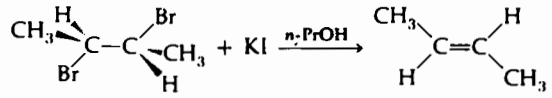
PROBLEMA 10-31 **¿De qué manera justifican los momentos dipolares de los enlaces C—Br la sorprendente observación de que el *trans*-1,2-dibromociclohexano diaxial sea más estable que el correspondiente confórmero diecuatorial?**

PROBLEMA 10-32 **El *cis*-1,2-dibromociclohexano experimenta deshalogenación con yoduro potásico en etanol a una velocidad más lenta que el isómero trans. Se cree que el ciclohexeno producto de la reacción se forma por una secuencia de sustitución-eliminación de dos pasos. Explique estos resultados.**

El ion yoduro y el cinc metálico son los reactivos más comúnmente utilizados para la deshalogenación. La utilización de dihalogenuros vecinales (1,2) como ruta hacia los alquenos es limitada, dado que el dihalogenuro se prepara normalmente a partir del alqueno (sec. 11-3*A*). El procedimiento presenta una ventaja sobre la mayoría de reacciones de deshidrohalogenación, ya que el doble enlace se forma en una posición específica. Por este motivo, los *alenos* se preparan a menudo por deshalogenación.



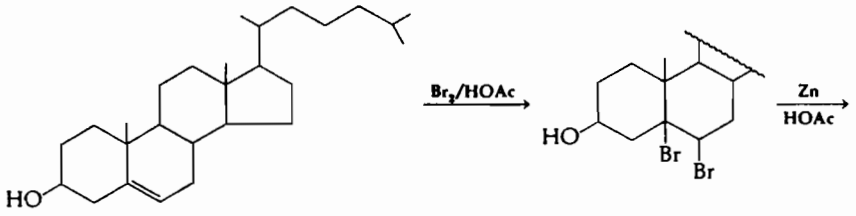
2,3-Dicloropropeno — **Aleno (1,2-Propadieno) 80 %**



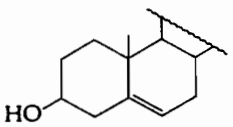
***meso*-2,3-Dibromobutano** — ***E*-2-Buteno (trans) 84 %**

PROBLEMA 10-33 **Utilice fórmulas tridimensionales con enlaces en cuña para mostrar el curso estereoquímico de la deshalogenación promovida por yoduro del 2(*R*),3(*R*)-2,3-dibromobutano.**

Una interesante aplicación de la deshalogenación consiste en la purificación de ciertos alquenos. La mayoría de dibromuros son sólidos que pueden purificarse fácilmente por recristalización. Se convierte un alqueno impuro en el dibromuro (sec. 11-3*A*), se purifica el dibromuro y finalmente se convierte en el alqueno original. El colesterol crudo extraído de los cálculos biliares se purifica por este procedimiento.

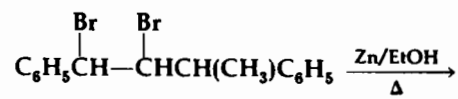


Colesterol «crudo» p. f. ≈ 145° — **5,6-Dibromuro de colesterol**

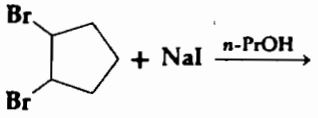


Colesterol «puro» p. f. 149-150°

PROBLEMA 10-34 **Dé la fórmula estructural y el nombre del principal producto de cada una de las siguientes reacciones:**

a 

b $CH_3CH{=}\overset{\overset{Cl}{|}}{C}CH_2Cl \xrightarrow[\Delta]{Zn/EtOH}$

c  $+ NaI \xrightarrow{n\text{-}PrOH}$

d $(CH_3)_2\overset{\overset{Br}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{|}{Br} \xrightarrow{Zn/acetona}$

D. La eliminación de Hofmann

La pérdida de una trialquilamina y un átomo de hidrógeno en β a partir de una sal de amonio cuaternario conduce a un alqueno mediante la reacción conocida generalmente como eliminación de Hofmann.

$$(CH_3CH_2)_4\overset{+}{N}\ OH^- \xrightarrow{\Delta} CH_2{=}CH_2 + (CH_3CH_2)_3N + H_2O$$

Hidróxido de tetraetilamonio — **Etileno** — **Trietilamina**

La reacción transcurre normalmente por mecanismo *E*2 y sigue la preferencia estereoelectrónica para la eliminación *anti* (sec. 10-2*A*). Cuando existen dos tipos diferentes de hidrógenos en β respecto al nitrógeno cuaternario, la eliminación conduce generalmente al predominio del alqueno menos sustituido. De hecho, Hofmann propuso su regla sobre la orientación de la eliminación (sec. 10-3*B*) en 1851 como consecuencia de sus estudios sobre eliminaciones a partir de sales de amonio cuaternario.

$$CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}}-\overset{+}{N}(CH_3)_3\ OH^- \xrightarrow{\Delta} CH_3CH_2\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{=}CH_2 + CH_3CH{=}\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}CH_3$$

Hidróxido de *N,N,N*,2-teatrametil-2-butilamonio — **2-Metil-1-buteno 78 %** — **2-Metil-2-buteno 6 %**

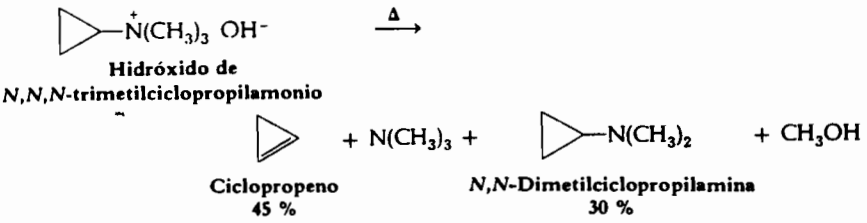
La eliminación puede conseguirse tratando una sal de amonio cuaternario con una base fuerte, si bien es más normal utilizar el hidróxido de amonio cuaternario como reactivo, con lo que no se requiere base externa. El rendimiento en alqueno es generalmente alto. En algunos casos, la sustitución por la base (nucleófilo) puede acompañar a la eliminación. La reacción posee una utilidad limitada para la síntesis de alquenos, ya que a menudo es más fácil emplear productos de partida más asequibles.

$$(CH_3)_3C\overset{+}{N}(CH_3)_2\ OH^- \xrightarrow{\Delta}$$
$$\quad\ \ CH_3CH_2$$

Hidróxido de *terc*-butiletildimetilamonio

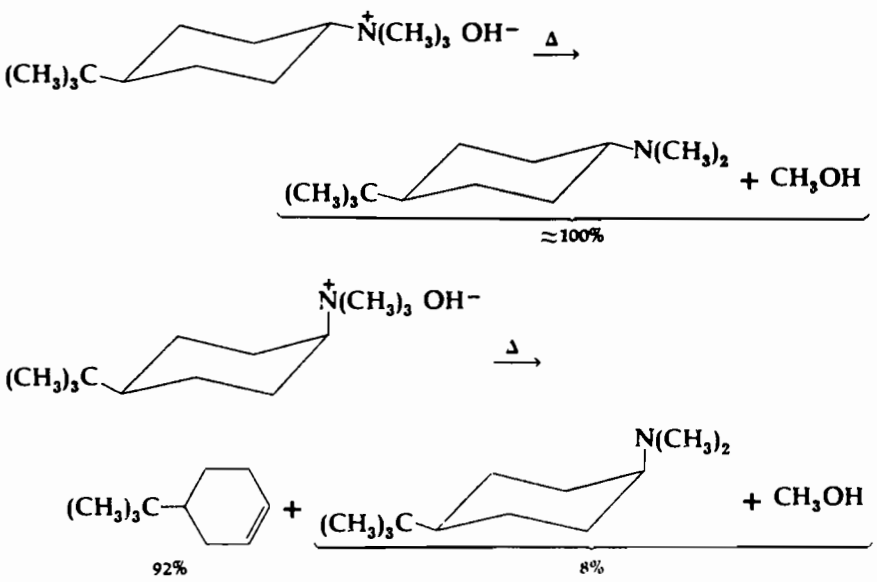
$$CH_2{=}C(CH_3)_2 + CH_3CH_2N(CH_3)_2 + CH_2{=}CH_2 + (CH_3)_3CN(CH_3)_2$$

2-Metilpropeno 82 % — ***N,N*-Dimetiletilamina** — **Etileno 6 %** — ***terc*-Butildimetilamina**



PROBLEMA 10-35

Dé una explicación para la marcada diferencia en las reacciones de los siguientes isómeros:

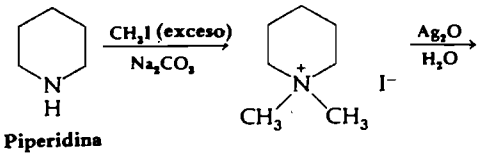


PROBLEMA 10-36

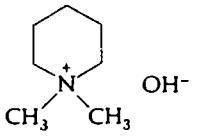
a Prediga los productos formados en las reacciones de los yoduros de *eritro*- y *treo*-1,2-difenil-*N,N,N*-trimetilpropilamonio con etóxido sódico en etanol. Dibuje proyecciones de Newman para las reacciones.

b Justifique el hecho de que el isómero treo reaccione cerca de 60 veces más rápido que el isómero eritro.

Antes de que el análisis espectroscópico moderno fuera de uso rutinario para los químicos, se utilizó ampliamente la eliminación a partir de sustratos de amonio cuaternario para la elucidación estructural de alcaloides y de otros compuestos que contenían nitrógeno. Esta aplicación de la reacción de eliminación se conoce como *degradación de Hofmann* o *metilación exhaustiva de Hofmann*. Se metila el átomo de nitrógeno amínico a fin de formar una sal de amonio cuaternario (sec. 9-7*B*). Se convierte el anión de la sal en hidróxido mediante óxido de plata y después se calienta este producto, con lo que tiene lugar la eliminación.



Piperidina



$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2$

N,N-Dimetil-4-pentenilamina

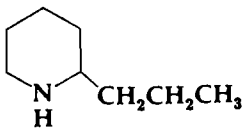
Los ejemplos anteriores muestran que la degradación de Hofmann no elimina necesariamente el átomo de nitrógeno de la molécula. Se rompe el anillo, pero el grupo amino forma aún parte del producto. Es preciso un segundo paso de degradación para completar la degradación en este caso.

$$(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[3)\ \Delta]{1)\ CH_3I,\ 2)\ Ag_2O/H_2O} CH_2{=}CHCH_2CH{=}CH_2 + N(CH_3)_3$$

1,4-Pentadieno

PROBLEMA 10-37 **Indique los pasos de la degradación completa de Hofmann de la 2-metilpiperidina.**

PROBLEMA 10-38 **La coniína es uno de los alcaloides aislados de la cicuta. Cuando la coniína ópticamente activa experimenta la degradación de Hofmann, la principal amina producto de la reacción es ópticamente activa. Sugiera una estructura para este producto.**



Coniína

E. Eliminación pirolítica

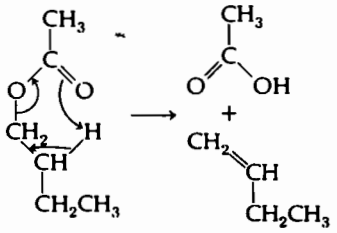
Ciertos precursores de alquenos no requieren un reactivo externo que promueva la eliminación. Los ésteres y los óxidos de amina constituyen dos ejemplos de tales sustratos. En esos casos, la calefacción aporta suficiente energía para que el grupo saliente actúe como una base intramolecular. La ruptura térmica de una molécula se conoce como *pirólisis*.

Cuando se calienta (300-600°) un éster (generalmente un acetato) que contiene un átomo de hidrógeno en β en su porción alcohólica, se forman un alqueno y un ácido carboxílico. Se cree que la reacción transcurre de forma concertada a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. Tales reacciones de eliminación pirolítica se desginan a menudo como *Ei*—eliminación, interna.

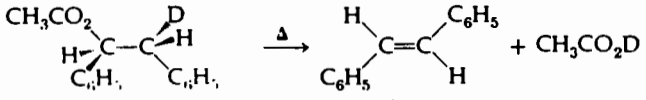
$$CH_3CO_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{\approx 500^\circ} CH_2{=}CHCH_2CH_3 + CH_3CO_2H$$

Acetato de butilo — 1-Buteno — Acido acético

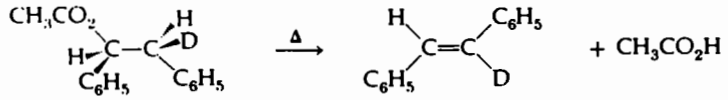
a través de



Tal y como hubiéramos podido predecir, la pirólisis concertada transcurre de manera estereoespecífica. El mecanismo cíclico intramolecular requiere coplanaridad sin de los grupos que se pierden.



Acetato de *treo*-2-deuterio-1,2-difeniletilo — **E-Estilbeno (trans) 74 %**



Acetato de *eritro*-2-deuterio-1,2-difeniletilo — ***E*-1-Deuterioestilbeno (trans)**

PROBLEMA 10-39

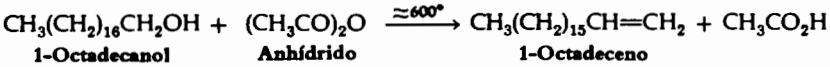
Considere la anterior eliminación pirolítica del acetato de 2-deuterio-1,2-difeniletilo.

a Asigne configuraciones (*R*) o (*S*) a los centros quirales de los diastereómeros eritro y treo.

b Dibuje en cada caso el estado de transición.

c Sugiera por qué en ambos casos se forma exclusivamente el isómero *E*.

La eliminación se lleva a cabo normalmente haciendo circular el éster a través de una columna calentada de perlas de cristal. A menudo puede prepararse el éster en el interior de la columna caliente utilizando una mezcla del alcohol precursor y anhídrido acético como reactivos.



1-Octadecanol — **Anhídrido acético** — **1-Octadeceno 68 %**

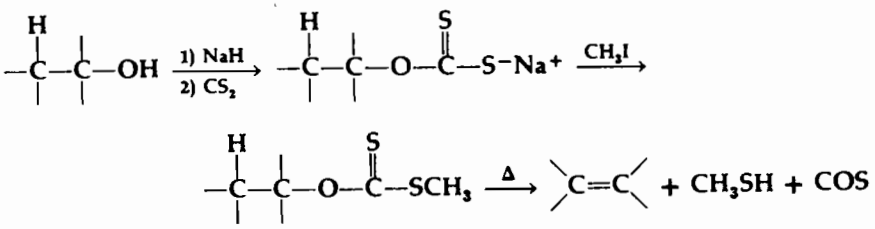
PROBLEMA 10-40

a Sugiera una explicación para el hecho de que, en condiciones de pirólisis de éster, los átomos de hidrógeno en β sean abstraídos de una manera casi estadística.

b Prediga los rendimientos relativos de los productos si tiene lugar la eliminación exactamente estadística de los átomos de hidrógeno en β del acetato de 2-butilo y del acetato de 2-metil-2-butilo, en condiciones de eliminación pirolítica.

PROBLEMA 10-41

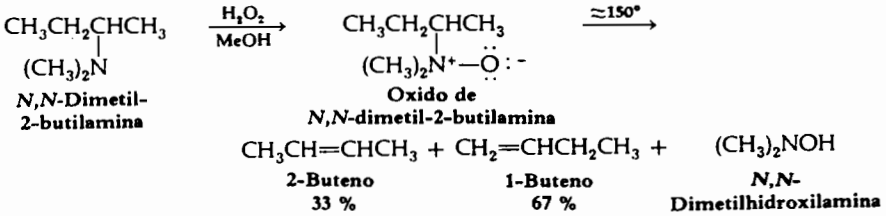
La reacción de Chugaev es una eliminación pirolítica relacionada con la pirólisis de ésteres. El producto de partida es un xantato.



Xantato

Sugiera un mecanismo para la preparación del *E*-α-metilestilbeno a partir del *eritro*-1,2-difenil-1-propanol mediante la reacción de Chugaev.

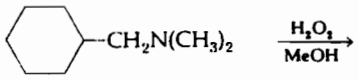
La pirólisis de óxidos de amina (*la reacción de Cope*) es un método de síntesis de alquenos muy relacionado con la pirólisis de ésteres. El átomo de oxígeno de un óxido de amina posee una carga negativa formal y puede actuar como una base interna.



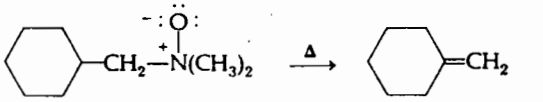
***N,N*-Dimetil-2-butilamina**

Oxido de *N,N*-dimetil-2-butilamina

2-Buteno 33 % | **1-Buteno 67 %** | ***N,N*-Dimetilhidroxilamina**



***N,N*-Dimetilciclohexilmetilamina**

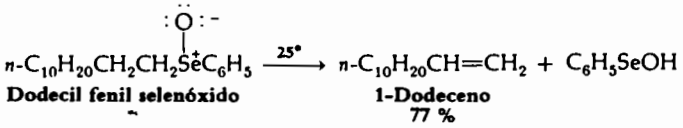


Oxido de *N,N*-dimetilciclohexilmetilamina | **Metilenciclohexano 88 %**

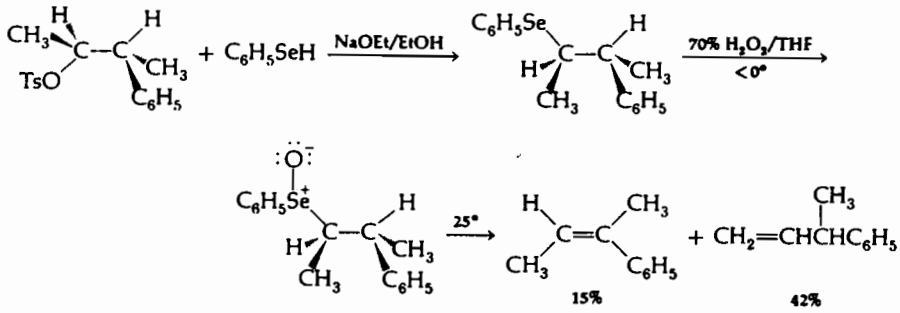
PROBLEMA 10-42

La pirólisis del óxido de *treo*-3-fenil-*N,N*-dimetil-2-butilamina produce *E*-3-fenil-2-buteno, 93 %; 3-fenil-1-buteno, 7 %; y, esencialmente, nada de *Z*-3-fenil-2-buteno. Dé una explicación mecanística a estos hechos.

Los *selenóxidos*, compuestos orgánicos del selenio análogos a los óxidos de amina y a los sulfóxidos, se han introducido recientemente como excelentes precursores de alquenos. Experimentan fácilmente eliminación a temperatura ambiente, o muy próxima a ésta, dando alquenos con buen rendimiento.



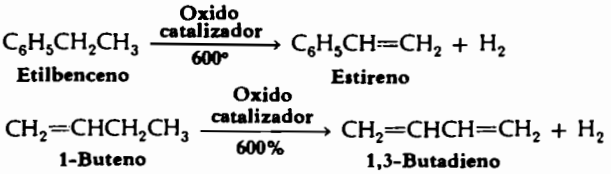
Los compuestos organoselénicos poseen muchas similitudes con los compuestos orgánicos del azufre. A menudo se introducen en otras moléculas mediante reacciones de sustitución nucleófila. Una vez se ha preparado el compuesto deseado, se lleva a cabo su oxidación a selenóxido a baja temperatura utilizando un agente oxidante suave, como el peróxido de hidrógeno. El selenóxido normalmente no se aísla, sino que se deja calentar a temperatura ambiente, con lo que tiene lugar la eliminación. El curso estereoquímico en las eliminaciones de selenóxidos es sin.



PROBLEMA 10-43 **Sugiera una explicación para el hecho de que el óxido de amina preparado a partir de la *N,N*-ciclooctilamina experimente eliminación pirolítica dando casi exclusivamente *Z*-cicloocteno, mientras la correspondiente sal de amonio cuaternario conduce principalmente a *E*-cicloocteno por eliminación de Hofmann.**

F. Deshidrogenación catalítica

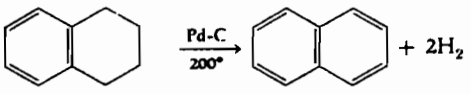
La eliminación de hidrógeno a partir de un hidrocarburo es un importante proceso industrial. La deshidrogenación se lleva a cabo a temperaturas elevadas sobre catalizadores compuestos normalmente de óxidos metálicos. La tecnología de este tipo de procesos catalíticos continuos es muy sofisticada. Los factores críticos para controlar los rendimientos y los productos secundarios son la temperatura, la composición del catalizador y la velocidad de flujo a través del reactor. El vapor de agua y el nitrógeno son dos gases portadores utilizados para arrastrar los productos de partida y los productos de reacción (entre ellos hidrógeno) a través del catalizador. La naturaleza y concentración de estos gases «inertes» son a menudo variables importantes de la reacción.



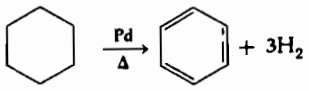
$$(CH_3)_2CHCH_3 \xrightarrow[500°]{CrO_3\text{-}Al_2O_3} (CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2$$

Isobutano — **Isobutileno**

En el laboratorio, la deshidrogenación se limita normalmente a reacciones que no requieren temperaturas muy elevadas. La formación de sistemas aromáticos relativamente estables cae dentro de esta categoría.



Tetralina (Tetrahidronaftaleno) — **Naftaleno**



Ciclohexano — **Benceno**

10-6 FORMACION DE ALQUINOS

Las 1,2-eliminaciones de derivados de alquenos y las dobles 1,2-eliminaciones de alcanos sustituidos son rutas hacia los alquinos (acetilenos). Tanto los dihalogenuros vecinales como los dihalogenuros geminales son productos de partida apropiados para la doble eliminación.

$$CH_2{=}CHCl \xrightarrow[\Delta]{NaOH} HC{\equiv}CH$$

Cloruro de vinilo (Cloroeteno) — **Acetileno** (Etino)

$$C_6H_5CHBrCHBrC_6H_5 \xrightarrow{KOH/EtOH} C_6H_5C{\equiv}CC_6H_5$$

1,2-Dibromo-1,2-difeniletano — **Difenilacetileno** (Tolano) **69 %**

$$BrCH_2\underset{Br}{C}HCH_2CH_2\underset{Br}{C}HCH_2Br \xrightarrow{NaNH_2/NH_3} HC{\equiv}CCH_2CH_2C{\equiv}CH$$

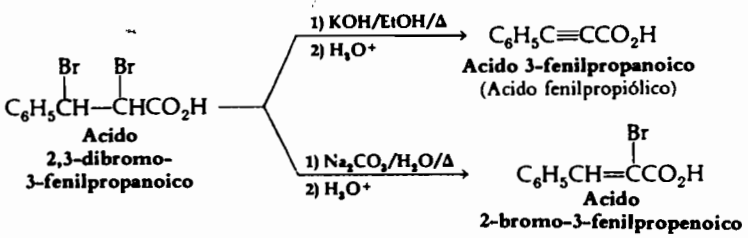
1,2,5,6-Tetrabromohexano — **1,5-Hexadiino** (Dipropargilo)* **56 %**

PROBLEMA 10-44 **Tanto el ácido *E*-2-clorobutenodioico como su isómero *Z* (ácidos cloromaleico y clorofumárico) se deshidrocloran dando ácido butinodioico (ácido acetilenodicarboxílico). El ácido *Z* reacciona unas 50 veces más deprisa que el *E*. Explique este resultado.**

Las reacciones de eliminación que forman alquinos son usualmente más lentas que los procesos relacionados que conducen a alquenos. Se requieren bases más

* El grupo 2-propinilo ($HC{\equiv}C{-}CH_2{-}$) se denomina a menudo propargilo.

fuertes y temperaturas más elevadas excepto cuando existen en la molécula sustituyentes estabilizantes que favorecen la reacción.



A causa de la elevada temperatura y condiciones de reacción fuertemente básicas utilizadas normalmente, existe una tendencia a la migración del triple enlace durante la eliminación. Dado que los triples enlaces más sustituidos son más estables que los menos sustituidos, los 1-alquinos pueden isomerizarse a 2-alquinos.

$$\underset{\text{1-Octino}}{CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH} \xrightarrow[\Delta]{NaOH/EtOH} \underset{\text{2-Octino}}{CH_3(CH_2)_4C{\equiv}CCH_3}$$

Se supone que la isomerización tiene lugar a través de un *aleno*, un 1,2-dieno acumulado.

$$\underset{(R = n\text{-}C_6H_{11})}{RCH_2C{\equiv}CH} \rightleftharpoons \left[RCH{-}C{\equiv}CH \leftrightarrow RCH{=}C{=}CH \right] Na^+ \xrightarrow{EtOH} \underset{\textit{Aleno}}{RCH{=}C{=}CH_2} \rightleftharpoons$$

$$\left[RC{=}C{=}CH_2 \leftrightarrow RC{\equiv}C{-}CH_2 \right] Na^+ \xrightarrow{EtOH} RC{\equiv}CCH_3$$

Por otra parte, puede lograrse la isomerización de un triple enlace interno a uno terminal utilizando amiduro sódico en un disolvente hidrocarbonado de elevado punto de ebullición. El acetiluro sódico terminal formado en el equilibrio aleno-acetileno es insoluble en el hidrocarburo no polar. El acetiluro precipita a medida que se forma y puede recuperarse y protonarse dando el isómero menos estable.

PROBLEMA 10-45

Dé un mecanismo para la isomerización del 2-nonino utilizando amiduro sódico en un disolvente hidrocarbonado.

$$\underset{\text{2-Nonino}}{CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CCH_3} \xrightarrow[\substack{\text{Aceite mineral}\\ 160^\circ}]{NaNH_2} CH_3(CH_2)_6C{\equiv}C^-Na^+ \xrightarrow{(H^+)} \underset{\text{1-Nonino}}{CH_3(CH_2)_6C{\equiv}CH}$$

La isomerización del triple enlace limita la utilidad de la formación de acetilenos por reacciones de eliminación. A menudo, el camino preferible hacia un producto deseado es la sustitución por un acetiluro (sec. 9-8C).

El acetileno, el alquino fundamental, es un importante gas industrial y producto de partida petroquímico. Es inestable a presión y debe almacenarse en forma de disolución en acetona para evitar explosiones.

La mayor parte del acetileno se prepara actualmente a partir del petróleo, ya que es termodinámicamente más estable que el etileno y la mayoría de hidrocarburos a temperaturas superiores a 1.150°. La deshidrogenación catalítica de hidrocarburos en unidades de «craqueo» del petróleo operando a más de 1.200° es una fuente importante de acetileno. El hidrógeno formado en el proceso de deshidrogenación se utiliza en otros procesos como la conversión de nitrógeno en amoniaco para su utilización como fertilizante agrícola.

$$CH_2{=}CH_2 \xrightleftharpoons{> 1150^\circ} HC{\equiv}CH + H_2$$

A principios de siglo, el acetileno se fabricaba por hidrólisis del carburo cálcico. El carburo se prepara calentando carbón de coque con cal viva (óxido de calcio). Al ir disminuyendo las reservas petrolíferas mundiales, el proceso del carburo, basado en el carbón, podría convertirse en importante para la industria petroquímica.

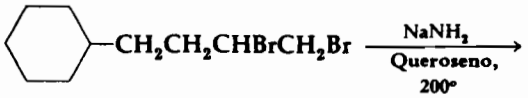
$$3C + CaO \xrightarrow{\Delta} \underset{\text{Carburo cálcico}}{CaC_2} + CO$$

$$CaC_2 + 2H_2O \longrightarrow HC{\equiv}CH + Ca(OH)_2$$

PROBLEMA 10-46 **Dibuje la estructura y dé un nombre para el principal producto orgánico de cada una de las siguientes reacciones:**

a $n\text{-}C_6H_{13}CHCl_2 \xrightarrow[\text{Aceite mineral, } 150^\circ]{NaNH_2}$

b $C_6H_5CH{=}CHBr \xrightarrow[\Delta]{KOH}$

c  $\xrightarrow[\text{Queroseno, } 200^\circ]{NaNH_2}$

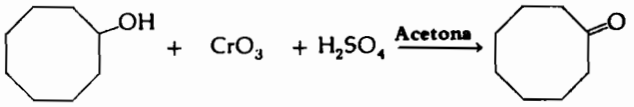
d $CH_3CH_2C(Cl)_2CH_3 \xrightarrow[\Delta]{NaOH/EtOH}$

10-7 OTROS DOBLES Y TRIPLES ENLACES

Los principios de la eliminación pueden aplicarse también a la formación de enlaces múltiples carbono-heteroátomo. La deshidrogenación de alcoholes es una importante ruta de oxidación a aldehídos y cetonas. La deshidratación sobre un enlace carbono-nitrógeno proporciona un método para la preparación de nitrilos e iminas (sec. 7-8*A*).

A. Aldehídos y cetonas

La oxidación de alcoholes a aldehídos o cetonas es una reacción de eliminación muy útil. El ácido crómico y diversos complejos del trióxido de cromo son los reactivos más utilizados en los procesos de deshidrogenación en el laboratorio.



Ciclooctanol — Trióxido de cromo — Acido sulfúrico — Ciclooctanona 96 %

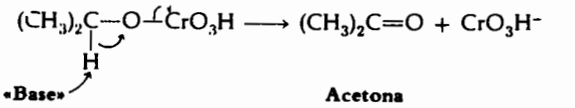
$$n\text{-}C_6H_{13}CH_2OH + CrO_3 \cdot 2C_5H_5N \xrightarrow[25°]{CH_2Cl_2} n\text{-}C_6H_{13}CHO$$

1-Heptanol — Trióxido de cromo-piridina — Heptanal 93 %

El mecanismo de las oxidaciones con ácido crómico (trióxido de cromo en ácido) ha sido estudiado con detalle. Se forma inicialmente un éster crómico (un cromato), el cual experimenta después una 1,2-eliminación produciendo el doble enlace del grupo carbonilo. En esta secuencia, la base es generalmente un disolvente como agua o piridina. Puede seguirse el progreso de la reacción observando el cambio de color del reactivo de amarillo-naranja a verde.

$$(CH_3)_2CHOH + CrO_4^{2-} + 2H^+ \rightleftharpoons (CH_3)_2CHOCrO_3H + H_2O$$

2-Propanol



PROBLEMA 10-47 **La velocidad de oxidación del 2-deuterio-2-propanol [$(CH_3)_2$ CDOH] con ácido crómico es sólo un sexto de la velocidad de oxidación del 2-propanol en las mismas condiciones. Comente este resultado en relación al mecanismo de 1,2-eliminación propuesto para la oxidación.**

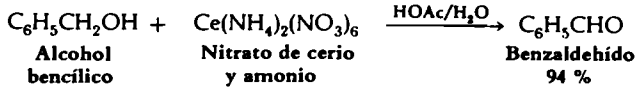
PROBLEMA 10-48 **Se ha sugerido que puede no ser precisa una base externa para esta eliminar el protón en β durante la oxidación de alcoholes con ácido crómico. El grupo cromato podría actuar como base interna. Sugiera un mecanismo para esta eliminación intramolecular de un éster crómico.**

La posterior oxidación de los aldehídos durante la oxidación de alcoholes primarios con ácido crómico puede limitar el rendimiento en producto deseado. Si el aldehído posee un punto de ebullición inferior al alcohol y a los disolventes de la reacción, puede destilarse el producto de la mezcla de reacción a medida que se forma.

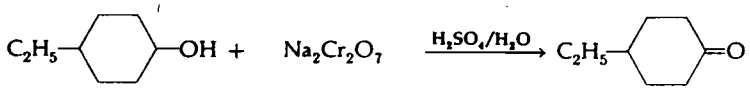
$$CH_3CH_2CH_2OH + K_2Cr_2O_7 \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} CH_3CH_2CHO$$

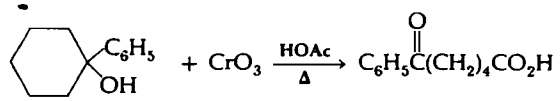
1-Propanol (p.eb. 97°) — Propanal (p.eb. 50°) 49 %

La utilización de un agente oxidante suave es otra técnica para evitar la sobreoxidación del alcohol. El nitrato de amonio y cerio es un reactivo particularmente útil para la oxidación de alcoholes bencílicos a benzaldehídos.



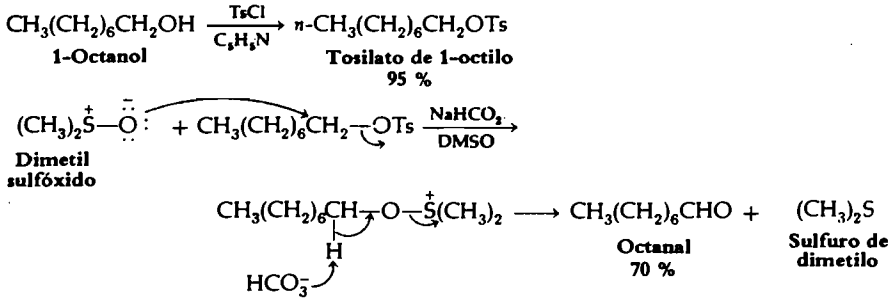
Las cetonas no se oxidan fácilmente, por lo que su preparación a partir de alcoholes secundarios es sintéticamente más simple que la formación de aldehídos. La oxidación de alcoholes terciarios requiere condiciones de reacción más extremas, ya que debe romperse un enlace carbono-carbono.



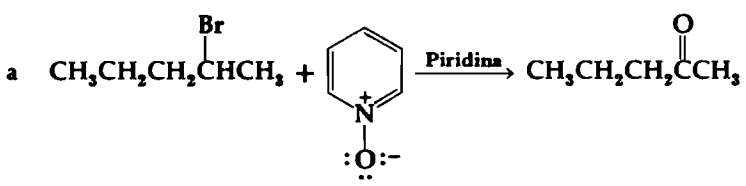


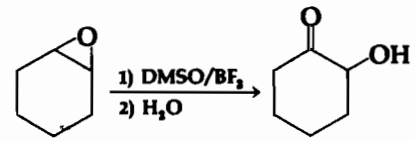
Para oxidar alcoholes en condiciones considerablemente más suaves que las requeridas cuando se utilizan reactivos del trióxido de cromo puede utilizarse el dimetil sulfóxido. El proceso es una interesante combinación del carácter nucleófilo del DMSO y de la aptitud como grupo saliente del sulfuro de dimetilo.

El hidroxilo alcohólico se ha de convertir primero en un mejor grupo saliente, generalmente tosilato o halogenuro. La sustitución nucleófila mediante dimetil sulfóxido forma un ion alcoxisulfonio intermedio. El grupo carbonilo se forma mientras se separa sulfuro de dimetilo del átomo de oxígeno y se elimina un átomo de hidrógeno en β. En estas condiciones de reacción, el producto no continúa oxidándose.

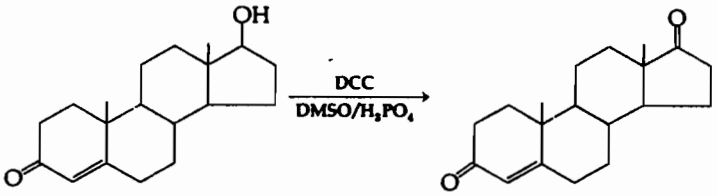


PROBLEMA 10-49 **Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:**



b 

Los alcoholes esteroides se oxidan a menudo en una sola operación sintética, utilizando diciclohexilcarbodiimida (DDC) y dimetil sulfóxido. Aparentemente, la DCC reacciona primero con el alcohol, de manera que el grupo saliente inicial para la oxidación con dimetil sulfóxido pasa a ser un derivado de la urea (sección 8-4).



Testosterona — **Δ^4-Androsteno-3,17-diona** 92 %

La deshidrogenación catalítica es un importante método industrial para la conversión de alcoholes en aldehídos o cetonas. Las reacciones requieren temperaturas elevadas, por lo que no se utilizan normalmente en el laboratorio.

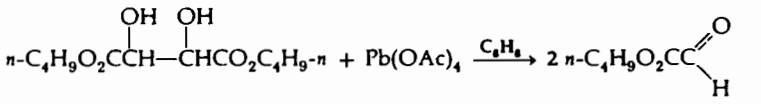
$$\underset{\text{1-Butanol}}{CH_3CH_2CH_2CH_2OH} \xrightarrow[300^\circ]{\text{Catalizador de óxido de cromo-cobre}} \underset{\substack{\text{Butanal}\\ 62\ \%}}{CH_3CH_2CH_2CHO}$$

$$\underset{\text{1-Octanol}}{CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3} \xrightarrow[\Delta]{Ni} \underset{\substack{\text{2-Octanona}\\ 95\ \%}}{CH_3(CH_2)_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3}$$

Los glicoles (1,2-dioles) se oxidan con ácido peryódico o tetraacetato de plomo por ruptura del enlace carbono-carbono entre los grupos hidroxilo. En el proceso se forman dos grupos carbonilo. Esta técnica constituye uno de los pocos métodos suaves para la ruptura de enlaces sencillos carbono-carbono, siendo suficientemente eficaz para permitir su utilización en ciertos métodos analíticos.

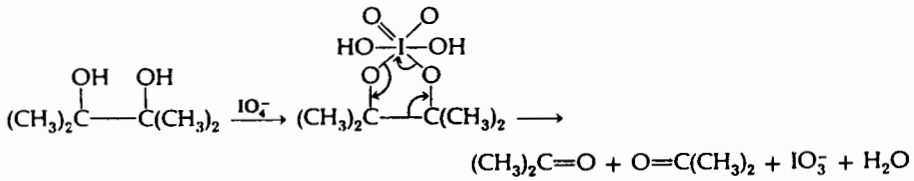
$$\underset{\substack{\text{Acido 9,10-dihidroxiesteárico}\\ \text{(Acido 9,10-dihidroxioctadecanoico)}}}{CH_3(CH_2)_7\overset{\overset{OH}{|}}{C}H-\overset{\overset{OH}{|}}{C}H(CH_2)_7CO_2H} + HIO_4 \xrightarrow{EtOH\text{-}H_2O}$$

$$\underset{\substack{\text{Nonanal}\\ 76\ \%}}{CH_3(CH_2)_7CHO} + \underset{\substack{\text{Acido 9-oxononanoico}\\ 76\ \%}}{OHC(CH_2)_7CO_2H}$$



Tartrato de dibutilo (2,3-Dihidroxibutanodioato de dibutilo) — **Glioxalato de butilo** (2-Oxoetanoato de butilo) **87 %**

Estas reacciones se han formulado como si transcurrieran a través de ésteres cíclicos que experimentan 1,2-eliminación, si bien existen algunas pruebas de que con tetraacetato de plomo éste puede no ser el único mecanismo.

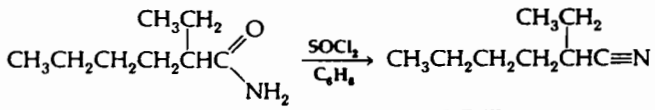


PROBLEMA 10-50 **Los glicoles cis de bajo peso molecular experimentan la ruptura con ácido peryódico más rápidamente que sus correspondientes isómeros trans. Relacione este hecho con el mecanismo de reacción propuesto.**

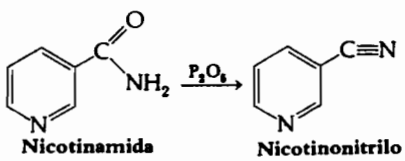
PROBLEMA 10-51 **Sugiera un mecanismo para la ruptura oxidativa de un 1,2-diol utilizando $Pb(OAc)_4$ que sea consistente con los siguientes datos: (i) los glicoles cis reaccionan más rápidamente que los glicoles trans; (ii) la reacción es de segundo orden; de primer orden en el glicol y de primer orden en el reactivo; (iii) la adición de ácido acético hace la reacción más lenta, y (iv) el plomo se reduce de Pb^{4+} a Pb^{2+}.**

B. Nitrilos

La deshidratación de amidas o aldoximas (oximas de aldehídos) es una común reacción de eliminación que conduce a nitrilos. (Hemos considerado previamente una ruta a los nitrilos por sustitución, sec. 9-8C.) En estas reacciones se utilizan muchos agentes deshidratantes químicos, siendo los más comunes el cloruro de tionilo y el pentóxido de fósforo.



2-Etilhexanamida — **2-Etilhexanonitrilo** **94 %**



Nicotinamida — **Nicotinonitrilo** **84 %**

$$\underset{\text{Cinamaldoxima}}{C_6H_5CH{=}CHCH{=}NOH} \xrightarrow{Ac_2O} \underset{\substack{\text{Cinamonitrilo}\\ 70\ \%}}{C_6H_5CH{=}CHC{\equiv}N}$$

Estos métodos efectúan la conversión de un aldehído en un nitrilo (a través de la oxima) o de un ácido carboxílico en un nitrilo (a través de la amida). Un método industrial para la formación de un nitrilo a partir de un ácido graso implica el paso de una mezcla del ácido y amoniaco sobre un catalizador caliente. La amida intermedia se deshidrata sin ser aislada.

$$\underset{\substack{\text{Acido caproico}\\ \text{(Acido hexanoico)}}}{CH_3(CH_2)_4CO_2H} + NH_3 \xrightarrow[Al_2O_3/\Delta]{-H_2O} \left[CH_3(CH_2)_4C(=O)NH_2\right] \longrightarrow \underset{\substack{\text{Capronitrilo}\\ \text{(Hexanonitrilo)}}}{CH_3(CH_2)_4C{\equiv}N}$$

10-8 FRAGMENTACION EN ESPECTROMETRIA DE MASAS

En la sección 5-1 se introdujo la espectrometría de masas como un método común para la determinación del peso molecular de un compuesto. Este es, no obstante, el más simple de los datos suministrados por un espectro de masas típico. El ion molecular (M^+) no puede ni siquiera aparecer en el espectro de muchos compuestos porque el ion se fragmenta en cationes de menor peso molecular antes de entrar en el componente de deflexión del espectrómetro. La tendencia a fragmentarse del ion molecular es el resultado de la energía impartida a la molécula original por el bombardeo electrónico. Veremos que los modos de fragmentación en los espectros de masas de los compuestos orgánicos establecen un claro paralelismo con los procesos de ruptura de enlaces de las reacciones químicas con las que nos hemos encontrado. En muchos aspectos, las fragmentaciones pueden considerarse como reacciones químicas que se originan a partir de cationes de elevada energía. La interpretación de estas formas de fragmentación en espectrometría de masas es una parte importante de la elucidación estructural.

A. Fragmentación de hidrocarburos simples

Los compuestos orgánicos poseen potenciales de ionización cercanos a los 10 eV (electrón-voltio). Cuando se bombardea una molécula con electrones de aproximadamente 70 eV en un espectrómetro de masas, el ion molecular que se origina posee un gran exceso de energía. Dado que el espectrómetro de masas trabaja a muy baja presión, tienen lugar muy pocas colisiones moleculares que puedan dispersar la energía. Una forma de disipación de este exceso de energía es por medio de la ruptura de enlaces. La fragmentación del ion molecular puede ser a menudo muy importante.

Dado que los espectros de masas más comunes registran fragmentos catiónicos, podemos relacionar los modos de ruptura de enlace con la química de los carbocationes, con los que ya estamos familiarizados. *La fragmentación tiene lugar normalmente originando los carbocationes más estables.* Los espectros de dos hidrocar-

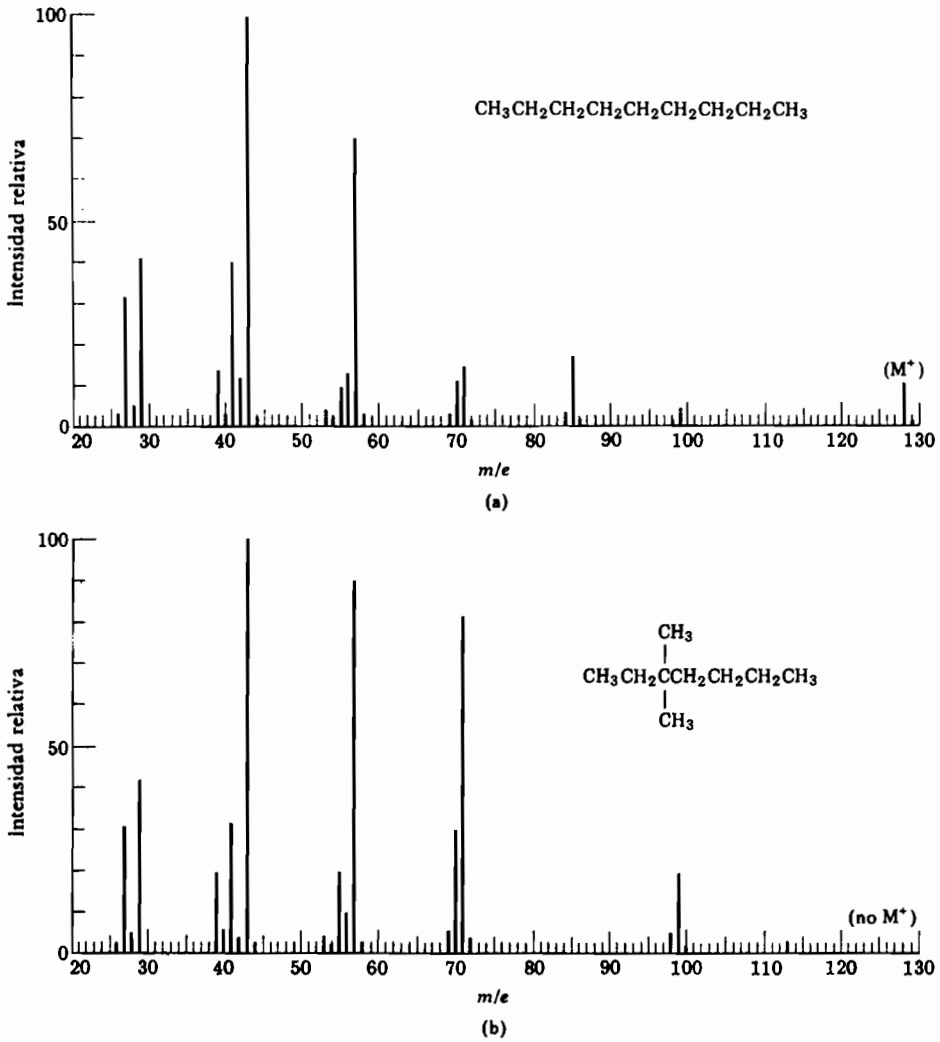
buros isómeros, nonano (fig. 10-7*a*) y 3,3-dimetilheptano (fig. 10-7*b*), son ilustrativos al respecto.

Los espectros de masas registran *m/e* frente a intensidad relativa. El pico más intenso (el más alto), denominado el *pico base*, es la referencia respecto a la que se miden los otros picos. Se asigna arbitrariamente al pico base una intensidad relativa de 100. Los espectrómetros de masas modernos, dotados de un computador, pueden proporcionar un espectro totalmente dibujado, normalizado, o un listado de *m/e* y valores de intensidad relativa.

El examen de los espectros de masas a 70 eV de los dos hidrocarburos C_9 (figura 10-7) revela dos importantes hechos:

FIGURA 10-7

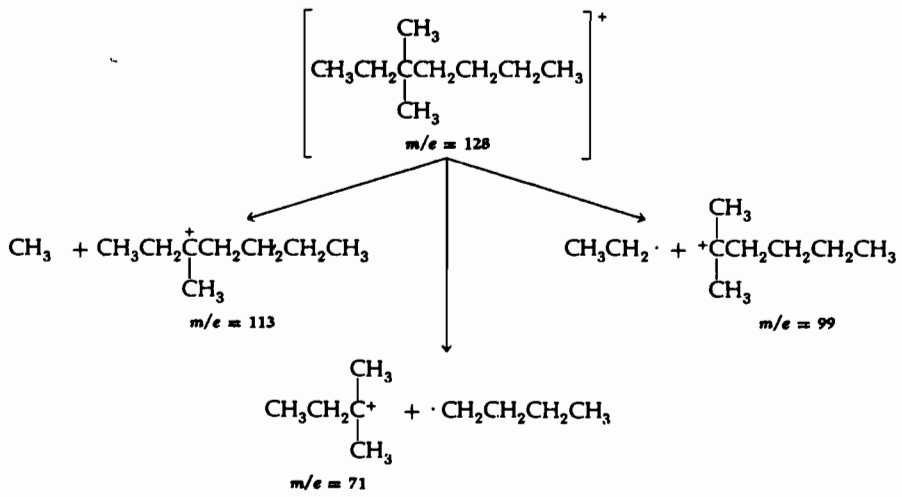
Espectros de masas del nonano (a) y el 3,3-dimetilheptano (b).



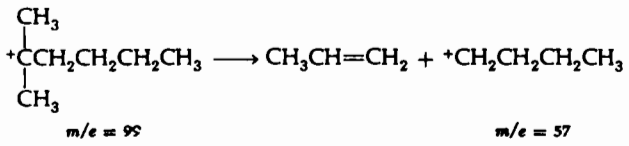
1 No se observa pico del ion molecular en el espectro del hidrocarburo ramificado.

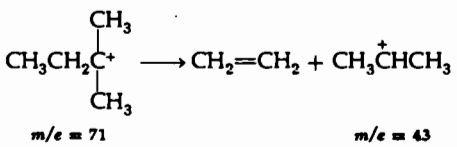
2 Los picos aparecen en grupos que difieren en 14 unidades de *m/e*.

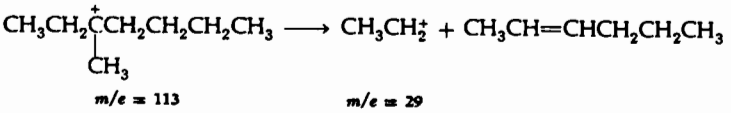
El ion molecular ramificado se fragmenta rápidamente produciendo cationes terciarios y secundarios de menor peso molecular. Su vida media es demasiado corta (menos de un microsegundo) para permitir la aceleración y detección por el espectrómetro. Las siguientes ecuaciones ilustran el origen propuesto para algunos de los picos a *m/e* más elevadas en el espectro del 3,3-dimetilheptano. (Recordemos que normalmente sólo se detectan los iones positivos.)

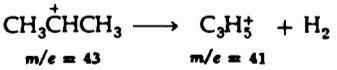


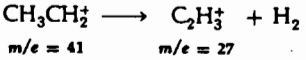
Se cree que los fragmentos menores más abundantes surgen de posteriores procesos de eliminación-fragmentación.











La fragmentación del hidrocarburo lineal conduce a un carbocatión primario que no puede romperse fácilmente para formar cationes secundarios o terciarios más estables. El ion molecular posee una vida media relativamente más larga que el ion molecular de una molécula ramificada y origina un pequeño pico en el espectro. Muchos de los fragmentos resultantes poseen vidas medias suficientemente largas, de manera que puede observarse un número mayor de picos significativos a *m/e* elevadas que en el caso del isómero ramificado. La diferencia de 14 unidades *m/e* en el agrupamiento de los picos representa diferencias en componentes metilénicos ($-CH_2-$) entre fragmentos hidrocarbonados homólogos.

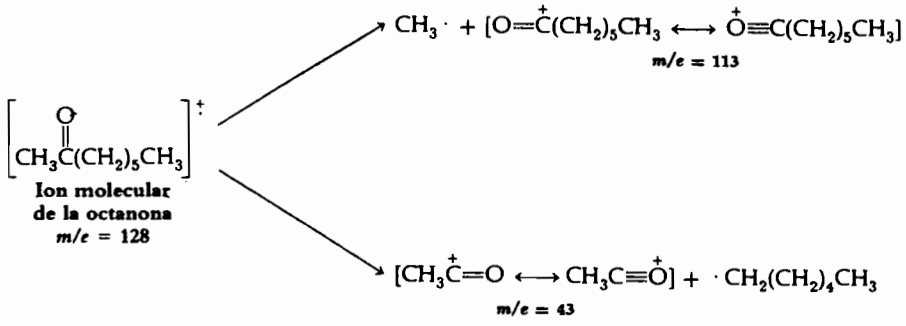
PROBLEMA *10-52 **A continuación se enumeran los valores de *m/e* e intensidad relativa para el espectro de masas del metano. Escriba ecuaciones que muestren la formación de todos los fragmentos observados y justifique sus intensidades relativas.**

m/e	Intensidad relativa
1	3,3
2	0,2
12	3,0
13	8,0
14	16
15	85
16	100
17	1,1

PROBLEMA *10-53 **A continuación se reproducen los espectros de masas de tres octanos isómeros (fig. 10-8). Asigne un espectro al octano, otro al 2-metilheptano y el otro al 2,2,4-trimetilpentano.**

B. Influencia de los heteroátomos

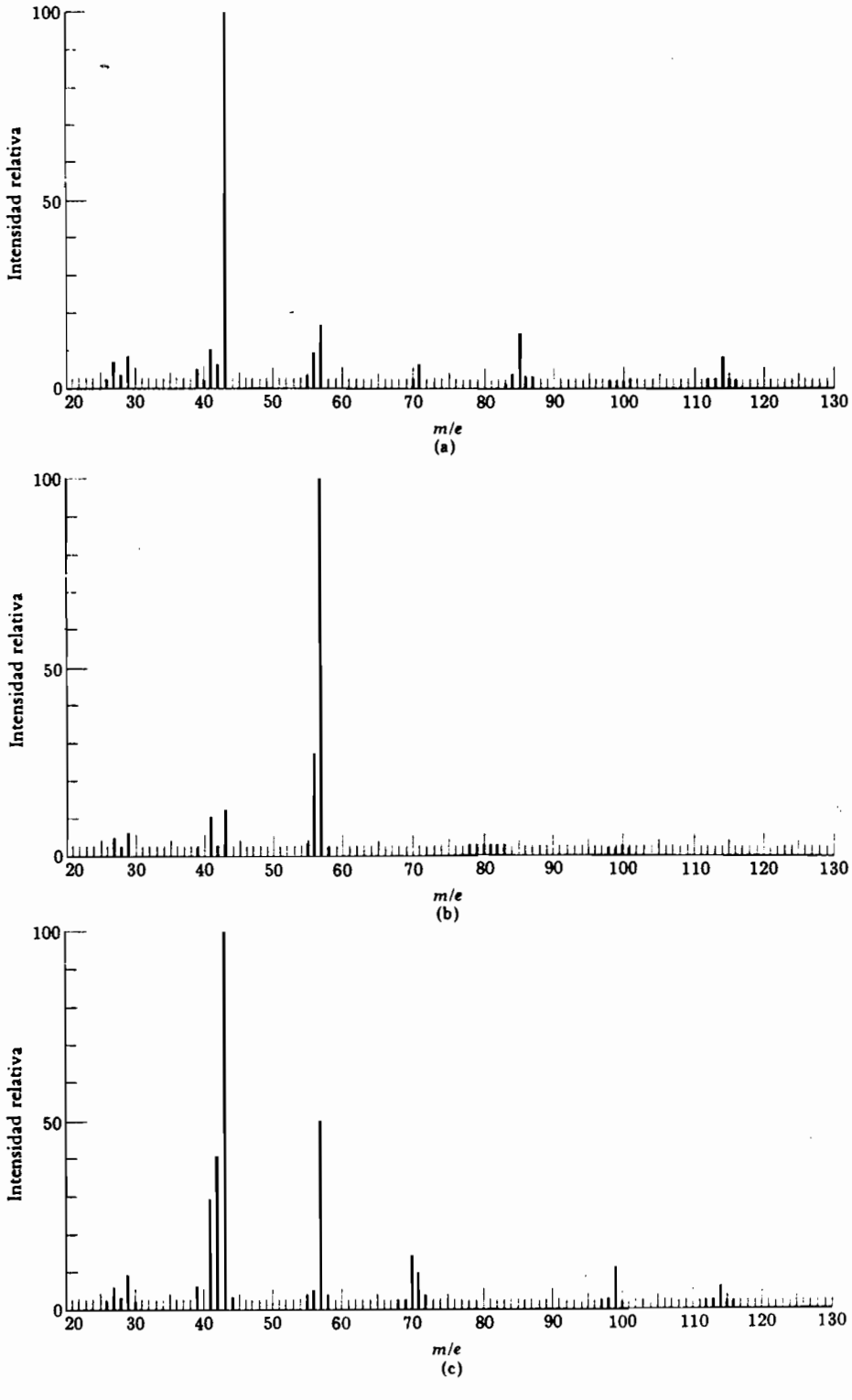
Los enlaces carbono-carbono próximos a un heteroátomo se rompen fácilmente durante el análisis espectrométrico de masas. Dado que el heteroátomo puede estabilizar generalmente la carga de manera más efectiva que un átomo de carbono, los fragmentos cargados contienen normalmente el heteroátomo.

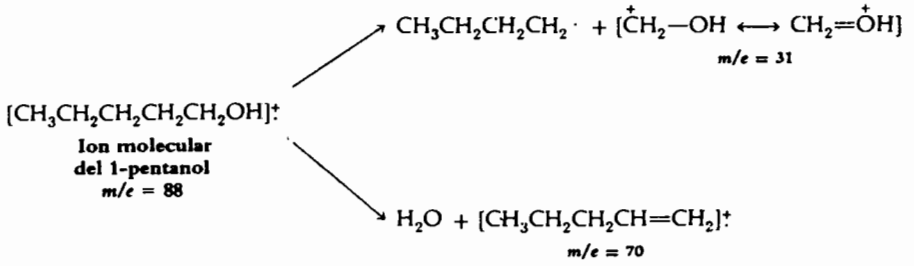


Los alcoholes pierden fácilmente agua de sus iones moleculares. Es típico de estos compuestos un pico importante situado a 18 unidades *m/e* por debajo del ion molecular.

FIGURA 10-8

Espectros de masas del problema 10-53.

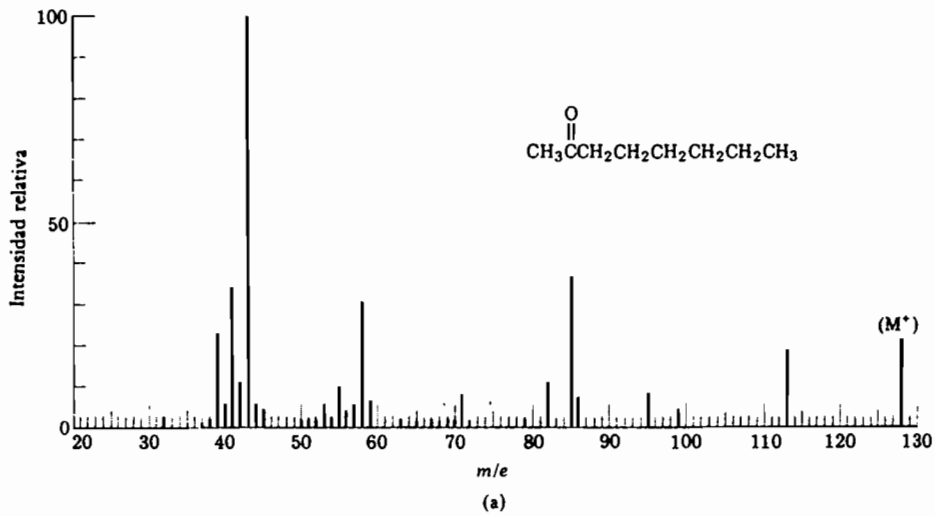


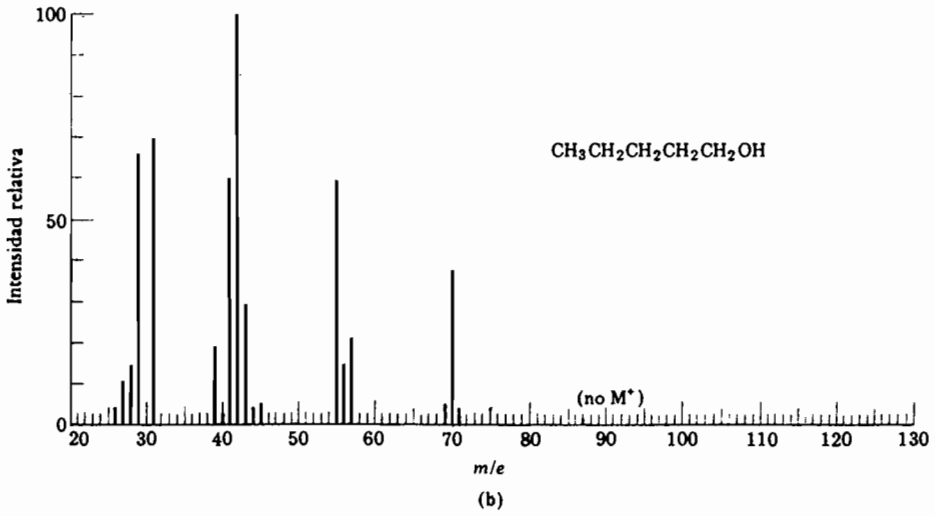


En la figura 10-9 se han reproducido los espectros de masas de la 2-octanona y del 1-pentanol.

FIGURA 10-9

Espectros de masas de la 2-octanona (a) y del 1-pentanol (b).





PROBLEMA *10-54

Explique los picos principales de los espectros de masas de cada uno de los siguientes compuestos. (Los picos se han indicado por orden de intensidad decreciente.)

a 4-Fenil-3-metil-2-butanona
***m/e*: 91 > 43 > 147 > 162**

b 5-Dimetilaminopentanoato de metilo
***m/e*: 74 > 58 > 59 > 128 > 159**

C. Eliminaciones intramoleculares

La mayoría de los picos observados en los espectros de masas de compuestos orgánicos poseen un valor *m/e* impar, dado que se originan en la pérdida de un fragmento radicalario de peso molecular impar. Sin embargo, los compuestos que poseen un átomo de hidrógeno en posición γ respecto a un grupo carbonilo muestran casi siempre un pico relativamente intenso con un valor de *m/e* par. Se ha demostrado que esto se debe a una transposición-fragmentación acompañada de la pérdida de una molécula neutra. Este proceso, denominado *transposición de McLafferty*, implica la migración de un átomo de hidrógeno en γ hacia el oxígeno carbonílico. Se trata de una eliminación intramolecular. El pico base en el espectro de masas del butanal (fig. 10-10) es el resultado de una fragmentación de este tipo.

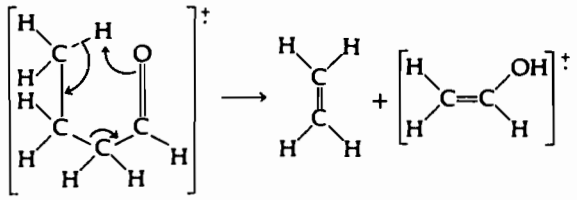
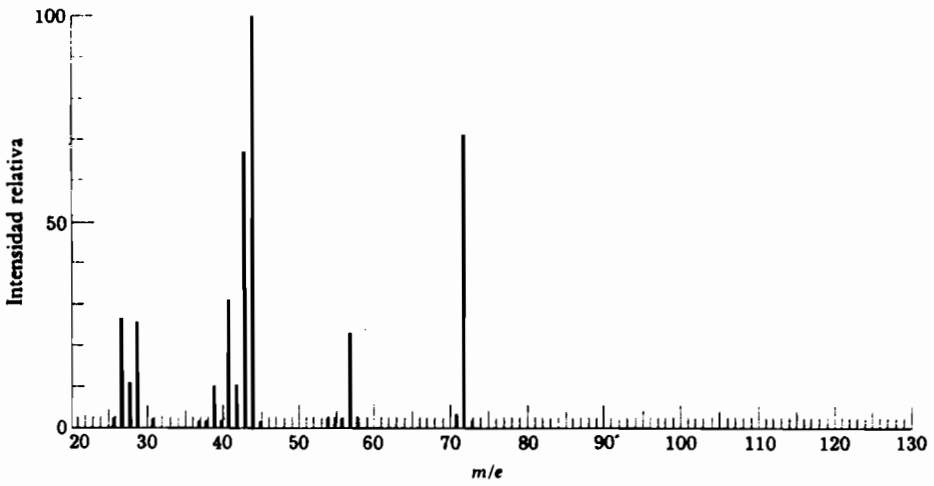


FIGURA 10-10

Espectro de masas del butanal.



Los espectros de masas pueden llegar a ser muy complicados al aumentar el peso molecular de los compuestos. No obstante, se ha reunido una gran cantidad de datos a partir de los espectros de compuestos conocidos. Tales correlaciones empíricas entre pautas de fragmentación y estructura molecular se han utilizado extensamente para la elucidación estructural de productos naturales de elevado peso molecular.

Uno de los métodos analíticos puestos más recientemente al alcance de los químicos es la combinación de un cromatógrafo de gases, para separar mezclas de productos, y un espectrómetro de masas, para analizar por separado cada componente. A menudo puede analizarse en pocos minutos un crudo de reacción mediante la utilización de esta instrumentación «CG-EM». Este tipo de procedimiento convierte a la espectrometría de masas en una de las herramientas analíticas más poderosas asequibles hoy en día a los químicos.

PROBLEMA *10-55

a Indique cómo se originan mediante una transposición de McLafferty los picos que se indican de cada uno de los siguientes tipos de compuestos: (i) metil cetonas, $m/e = 58$; (ii) ésteres metílicos, $m/e = 74$, y (iii) ésteres etílicos, $m/e = 88$.

b ¿Por qué la transposición de McLafferty conduce a un pico impar ($m/e = 59$) cuando se fragmenta una amida?

PROBLEMA *10-56

En un espectrómetro de masas también pueden formarse y detectarse iones negativos (aniones gaseosos). El experimento se diseña de tal manera que las moléculas de la muestra ganen un electrón, efectuándose entonces la aceleración por inversión de la polaridad normal del instrumento. Cuando se trata en estas condiciones el 3,4-dietilnitrobenceno, un importante fragmento aniónico cuyo pico aparece a $m/e = 164$ representa la pérdida de un grupo metilo.

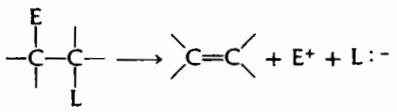
a ¿Qué grupo metilo es más probable que se pierda, el del sustituyente etilo en 3- o el del etilo en 4-?

b ¿Cómo podría utilizarse el marcaje con deuterio para confirmar el punto de fragmentación?

10-9 RESUMEN

A. Reacciones de 1,2-eliminación

Una reacción de 1,2-eliminación implica la separación de dos grupos situados sobre dos átomos adyacentes de una molécula y la consiguiente formación de un enlace múltiple entre estos dos átomos. La reacción produce la formación de alquenos y alquinos, así como carbonilos, nitrilos y otros grupos con enlaces múltiples carbono-heteroátomo.



Las reacciones de eliminación más comunes son promovidas por una base fuerte, ya que uno de los grupos que normalmente se pierden es un protón. En algunos casos, la base forma parte de la molécula que experimenta la eliminación, de manera que no hace falta un reactivo externo.

La cronología de la marcha de los dos grupos salientes es variable, siendo este hecho responsable de la existencia de tres designaciones mecanísticas para la eliminación.

*E*1. El grupo saliente (L) se pierde primero, produciendo un carbocatión intermedio en el paso que controla la velocidad.

*E*2. Ambos grupos salen simultáneamente.

*E*1cB. Se elimina inicialmente un protón en β, produciendo un carbanión intermedio. La marcha del grupo saliente a partir de este anión puede ser el paso lento o el paso rápido de la secuencia de eliminación.

Los grupos pueden salir desde el mismo lado de la molécula (eliminación sin) o desde lados opuestos de la molécula (eliminación anti). Normalmente existe preferencia por la eliminación anti, pero una consideración estereoelectrónica de los orbitales moleculares que interaccionan indica que el factor importante es la coplanaridad de los grupos que se pierden.

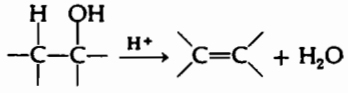
Si pueden eliminarse dos átomos de hidrógeno en β diferentes, puede formarse una mezcla de alquenos. Si se forma el alqueno más sustituido, se dice que la formación del producto sigue la orientación Saytzeff. La formación del alqueno menos sustituido es el resultado de la orientación Hofmann.

La competencia entre la eliminación y la reacción de sustitución, muy íntimamente relacionada con ella, es particularmente importante en síntesis. Las bases fuertes favorecen la eliminación; los buenos nucleófilos favorecen la sustitución. También tienen influencia sobre las velocidades relativas de eliminación y sustitución, la naturaleza del sustrato, su estructura y las condiciones de reacción.

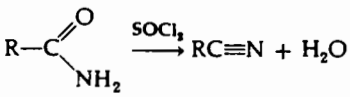
B. Formación de enlaces múltiples

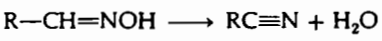
Deshidratación

a Para formar alquenos (sec. 10-5*A*).

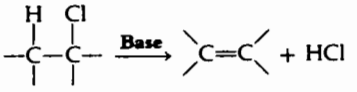


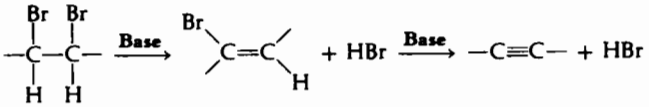
b Para formar nitrilos (sec. 10-7*B*).



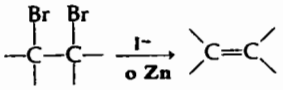


Deshidrohalogenación (secs. 10-5*B* y 10-6).

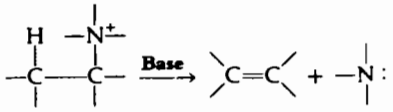




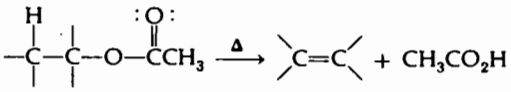
Deshalogenación (sec. 10-5*C*).

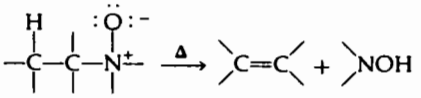


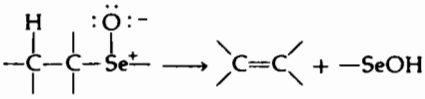
Eliminación a partir de iones onio (sec. 10-5*D*).



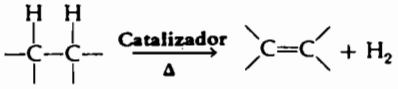
Eliminación pirolítica (sec. 10-5*E*).



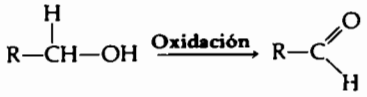




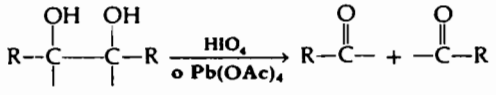
Deshidrogenación catalítica (sec. 10-5*F*).



Formación de aldehídos y cetonas (sec. 10-7*A*).

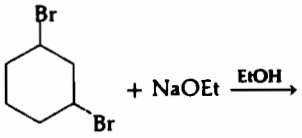




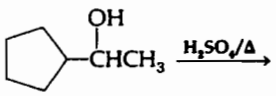


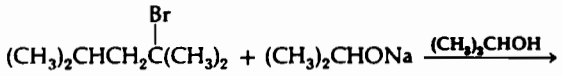
10-10 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

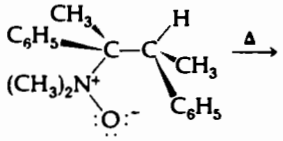
10-57 Prediga los principales productos orgánicos de cada una de las siguientes reacciones:

a 

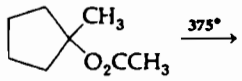
b $(CH_3)_3COTs + NaOH \xrightarrow{H_2O}$

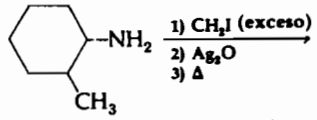
c 

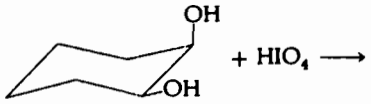
d 

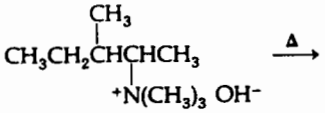
e 

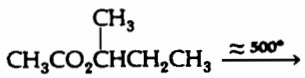
f $CH_3CO_2C(CH_3)_2CH_2CH_3 \xrightarrow{\approx 500°}$

g 

h 

i 

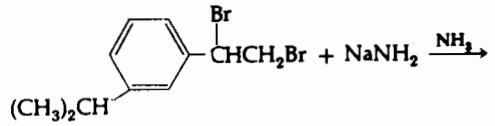
j 

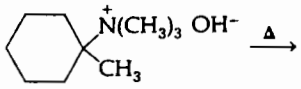
k 

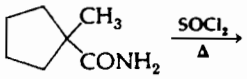
l $Br^-(CH_3)_3\overset{+}{N}CH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3Br^- + NaOH \xrightarrow{\Delta}$

m $p\text{-}ClC_6H_4C(Cl)_2C(Cl)_2C_6H_4Cl\text{-}p \xrightarrow[\Delta]{Zn/EtOH}$

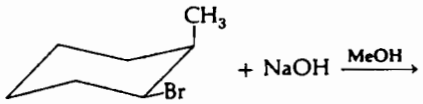
n $C_6H_5CH_2CH_2OH + CrO_3$ piridina $\xrightarrow{Acetona}$

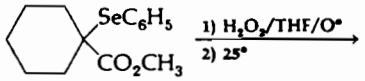
o 

p 

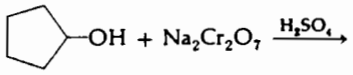
q 

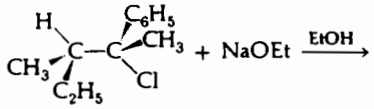
r $CH_3CH_2\underset{\displaystyle C_6H_5Se}{\underset{|}{C}}HCO_2CH_3 \xrightarrow[2)\ 25°]{1)\ H_2O_2/THF/0°}$

s 

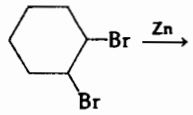
t 

u $CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH_2Br \xrightarrow[\Delta]{Zn/HOAc}$

v 

w 

x $CH_3\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HC(CH_3)_3 \xrightarrow{NaNH_2}$

y 

z $HOCH_2CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{H_3PO_4}$

10-58 El metacrilato de metilo (2-metilpropenoato de metilo), el producto de partida para la manufactura del polímero conocido como Plexiglás o Lucita, se prepara comercialmente a partir de acetona. La formación de la cianhidrina es uno de los pasos de la secuencia. Sugiera una síntesis del metacrilato de metilo a partir de la acetona.

10-59 Dé una explicación para el hecho de que la eliminación pirolítica del acetato de 2-butilo conduzca tanto a *Z* como a *E*-2-buteno (además de 1-buteno), a pesar de que la reacción es un proceso estereoespecífico sin.

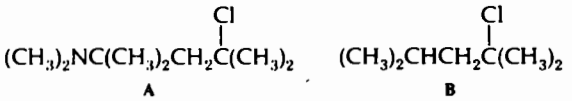
10-60 El tetracetato de plomo oxida tanto glicoles cis como trans. Sugiera un mecanismo para la oxidación de un glicol trans.

10-61 Los óxidos de amina se preparan normalmente en medio acuoso y se aíslan en forma de hidratos. La reacción de eliminación pirolítica (reacción de Cope) se lleva a cabo normalmente con estos hidratos y requiere temperaturas de 120-200° C. Cuando el óxido de amina está exento de agua, la reacción puede llevarse a cabo en dimetil sulfóxido anhidro a temperatura ambiente. Explique este resultado.

10-62 La reacción del propionato de *terc*-butilo con ácido diluido produce ácido propiónico e isobuteno (2-metilpropeno). Sugiera un mecanismo para esta reacción.

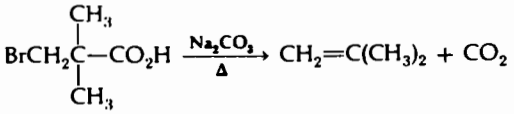
10-63 La reacción del bromuro de *terc*-butilo en etanol acuoso da los tres productos siguientes: *terc*-butil etil éter, 29 %; alcohol *terc*-butílico, 58 %, e isobuteno, 13 %. Comente la mezcla de productos en relación a las reacciones competitivas.

10-64 En etanol acuoso, **A** experimenta deshidrohalogenación más rápidamente que **B**. Además, la eliminación de **A** da sólo el 1-alqueno, mientras que **B** da un 80 % de 1-alqueno y un 20 % de 2-alqueno. Explique estos resultados y justifique el predominio en el producto del alqueno menos sustituido.



A **B**

10-65 Los β-halogenoácidos pueden experimentar una reacción de fragmentación produciendo alquenos.



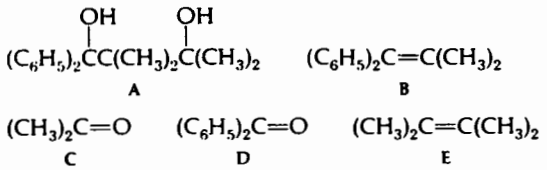
a Proponga un mecanismo para la reacción.

b Compare esta reacción con la descarboxilación de los β-cetoácidos.

10-66 Dé una explicación para cada uno de los siguientes hechos:

a Los reactivos organolíticos y de Grignard no pueden prepararse a partir de dihalogenuros vecinales (1,2) y magnesio o litio metálicos.

b La fragmentación catalizada por ácido de **A** da **B** y **C** en vez de **D** y **E.**

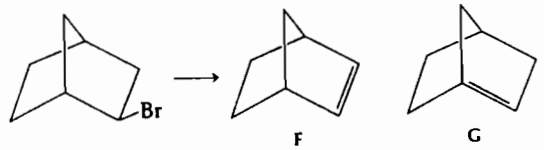


A **B**

C **D** **E**

c El estireno (fenileteno) es el principal producto de la eliminación del hidróxido de *N*-etil-β-feniletil-*N,N*-dimetilamonio, a pesar de que para ello tenga que eliminarse el átomo de hidrógeno en β más impedido.

d Cuando el 2-bromobiciclo[2,2,1]heptano experimenta deshidrohalogenación, se obtiene el compuesto **F** y nunca el compuesto **G**, a pesar de que este último es el alqueno más sustituido.



F **G**

10-67 Sugiera una secuencia para la síntesis de los siguientes compuestos desde los productos de partida indicados, además de cualquier reactivo preciso

a 1,1-Difenil-1-buteno a partir de benzofenona.

b 2-Butenonitrilo a partir de acetaldehído.

c 1,6-Heptadieno a partir de 1,3-dibromopropano.

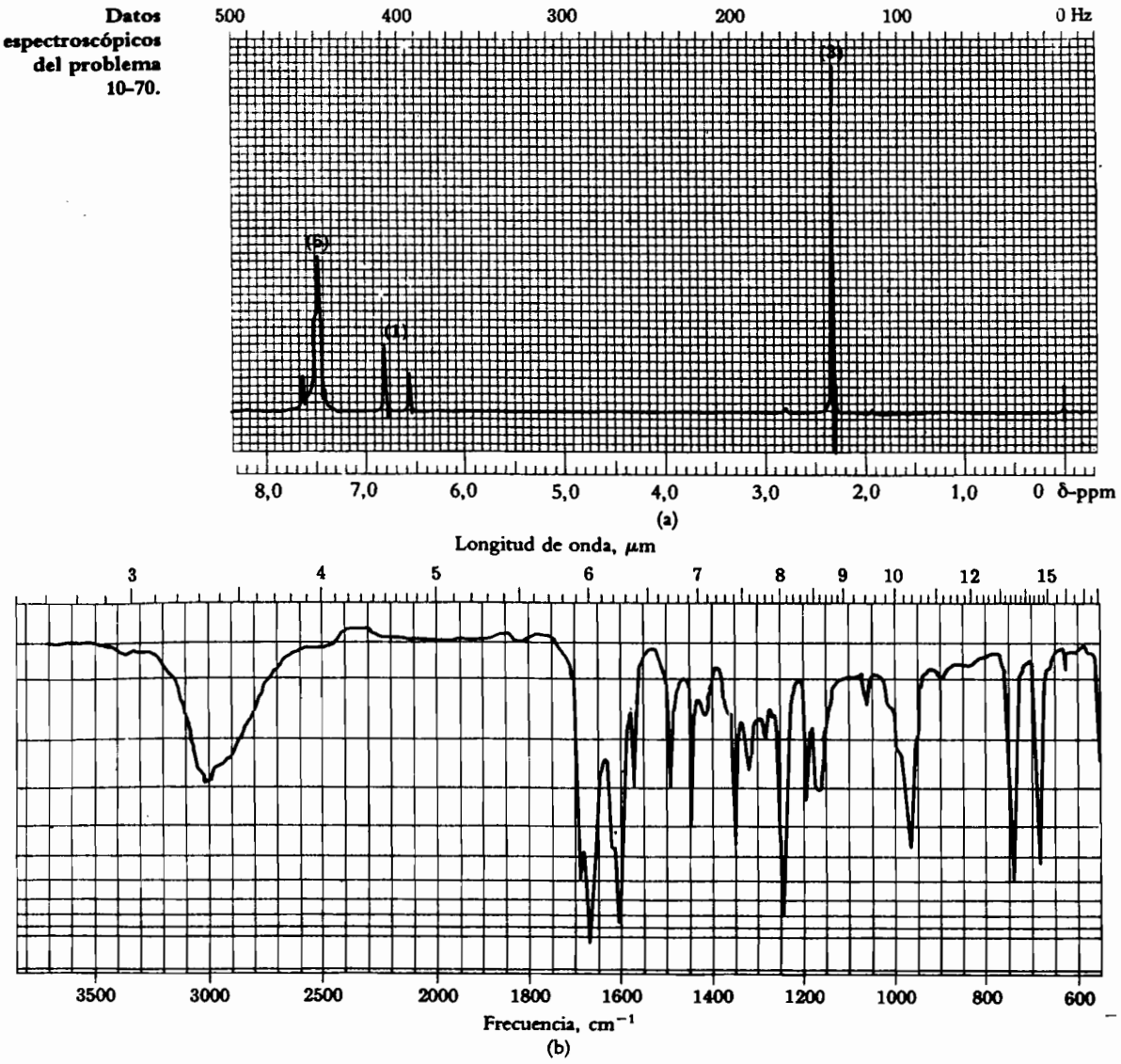
d Cicloheptano a partir de cicloheptanona.

e 2-Fenil-2-buteno a partir de acetofenona.

***10-68** Cuando se tratan los *cis*- o *trans*-2-bromo-3,3-dimetilciclohexanoles con base fuerte, cada uno conduce a un único producto. Los productos son isómeros y poseen un ion molecular en espectrometría de masas a $m/e = 126$. El producto **A** derivado del sustrato cis posee una intensa absorción IR a 1710 cm^{-1} (5,85 μm), mientras el producto **B** del sustrato trans no posee picos IR característicos (aparte de las tensiones C−H) en la región de los grupos funcionales. El espectro de RMN de **A** posee picos a 0,9 ppm (*s*, 3), 1,2-1,7 ppm (*m*, 2), y 2,3 ppm (*m*, 2); el espectro de **B** biene picos a 0,9 ppm (*s*, 3), 1,5-2,2 ppm (*m*, 3) y 3,1 ppm (*s* ancho, 1). Identifique los dos productos y justifique su formación.

FIGURA 10-11

Datos espectroscópicos del problema 10-70.



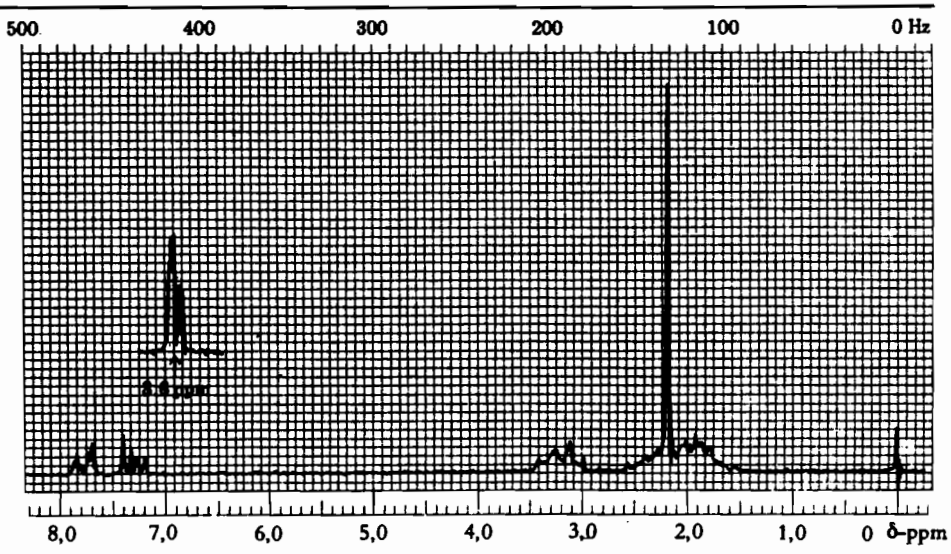
*10-69 El compuesto **A** ($C_{16}H_{18}O_2$) posee una absorción IR característica a 3620 cm^{-1} (2,8 μm) y picos en su espectro de RMN a 1,2 (*s*, 3), 5,3 (*s*, 1) y 7,4 (*s*, 5) ppm. Cuando se trata **A** con ácido peryódico, se forma **B**. El compuesto **B** posee una absorción IR característica a 1690 cm^{-1} (5,9 μm) y picos en su espectro de RMN a 2,4 (*s*, 3) y 7,2-8,0 (*m*, 5) ppm. Identifique los compuestos **A** y **B**.

*10-70 Utilice los datos espectroscópicos reproducidos en la figura 10-11 para identificar el compuesto $C_{10}H_{10}O$.

*10-71 La nicotina, un alcaloide altamente tóxico, puede extraerse de las hojas del tabaco. Su peso molecular es 162 y su análisis elemental: C = 74,02 % H = 8,70 % y N = 17,28 %. La nicotina forma un dihidrocloruro cuando se trata con HCl y da ácido nicotínico (ácido 3-piridinacarboxílico) como uno de sus productos de ruptura oxidante. La degradación de Hofmann de la nicotina da un producto $C_{11}H_{16}N_2$, el cual, degradado de nuevo por el método de Hofmann, produce 1-(3-piridil)-1,3-butadieno. El espectro de RMN de la nicotina se ha reproducido en la figura 10-12. Proponga una estructura para la nicotina.

FIGURA 10-12

Espectro de RMN de la nicotina.



11 ADICIONES ELECTROFILAS A CARBONO INSATURADO

11-1 MECANISMO DE LA ADICION ELECTROFILA

A. El mecanismo Ad_E2. B. Efectos estructurales y reactividad.

11-2 DIRECCION Y ESTEREOQUIMICA DE LA ADICION

A. Orientación Markownikoff. B. Estereoquímica de la adición.

11-3 ADICIONES A ALQUENOS Y ALQUINOS

A. Halogenación. B. Hidrohalogenación. C. Hidratación. D. Hidroboración. E. Epoxidación-hidroxilación. F. Adición de carbenos. G. Adición de alquenos y alcanos. H. Hidrogenación. I. Ozonólisis. J. Alquenos y alquinos como materias primas petroquímicas.

11-4 COMPUESTOS ORGANOMETALICOS DE LOS METALES DE TRANSICION

A. Compuestos organometálicos alqueno-metal de transición. B. Catálisis homogénea. C. Aplicaciones industriales de la catálisis. D. Metaloporfirinas.

11-5 TERPENOS

A. La regla del isopreno. B. Biosíntesis de terpenos. C. Carotenoides-vitamina A.

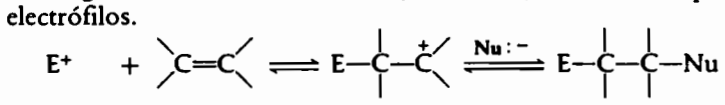
11-6 RESUMEN

A. Química de los alquenos y alquinos. B. Reacciones de los alquenos y alquinos.

11-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

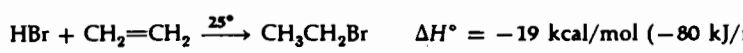
Las reacciones de adición y sustitución tratadas en los capítulos precedentes implicaban la formación de nuevos enlaces entre *reactivos nucleófilos* y átomos de carbono de diversos sustratos. Aprendimos que un dador de electrones (una *base de Lewis*) podía enlazarse a un átomo que era, o fácilmente podía convertirse en, deficiente en electrones. En este capítulo consideraremos las reacciones en las que *reactivos electrófilos* resultan enlazados a átomos relativamente ricos en electrones de diversos sustratos.

Los reactivos electrófilos se caracterizan por la presencia de átomos con la capa electrónica externa incompleta y son clasificados como *ácidos de Lewis*. Los electrones π de los sustratos con dobles o triples enlaces carbono-carbono proporcionan regiones ricas en electrones (nucleófilas) a las cuales pueden adicionarse los electrófilos.



Electrófilo **Nucleófilo**

Las adiciones electrófilas a enlaces múltiples implican la conversión de un enlace π en dos nuevos enlaces σ. El protón es el electrófilo que más comúnmente encontraremos en estas reacciones y, dado que los enlaces C–H son relativamente fuertes (tabla 3-1), las adiciones de H–Nu a alquenos son por lo general procesos energéticamente favorables. La adición de bromuro de hidrógeno al etileno es, por ejemplo, exotérmica en unas 19 kcal/mol (80 kJ/mol.)

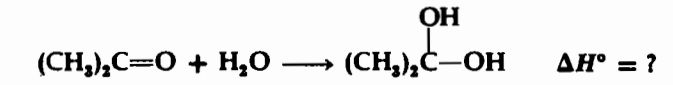


PROBLEMA 11-1

a **Utilice las energías de disociación de enlace de la tabla 3-1 para calcular el calor de la reacción de adición de agua al etileno para formar etanol.**



b **Compare este valor con el calor de la reacción de hidratación de la acetona.**

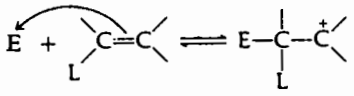


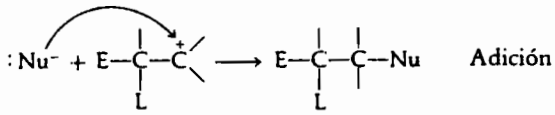
Las adiciones electrófilas sobre un enlace múltiple ocasionan un cambio estructural opuesto al de la eliminación (cap. 10). La termoquímica de las reacciones de eliminación se hace generalmente favorable mediante la neutralización con base del compuesto saliente H–L. En las secciones siguientes veremos que muchos aspectos del mecanismo y estereoquímica de las reacciones de adición y eliminación se hallan estrechamente relacionados.

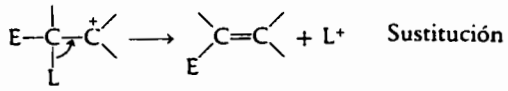
11-1 MECANISMO DE LA ADICION ELECTROFILA

Cuando un electrófilo y un alqueno reaccionan, se forma normalmente un catión intermedio. El catión (generalmente un carbocatión) puede reaccionar posteriormente de dos formas diferentes. La reacción con un nucleófilo completa la

secuencia de *adición* sobre el enlace múltiple, mientras que la pérdida de un átomo o grupo del intermedio regenera el doble enlace verificándose una *sustitución*. Este último caso es característico de los compuestos aromáticos y será considerado en el capítulo 13.



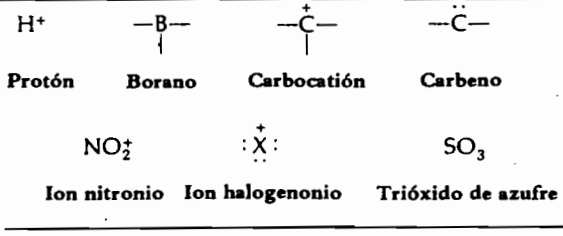




Los electrófilos que intervienen en las adiciones electrófilas pueden estar cargados positivamente o, en algunos casos, ser neutros. Es habitual generar los electrófilos activos a partir de reactivos durante el proceso de reacción. En la tabla 11-1 se presentan resumidamente algunos electrófilos importantes.

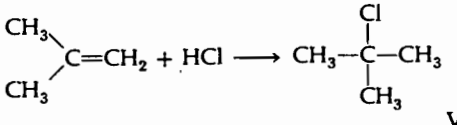
TABLA 11-1

Electrófilos importantes.



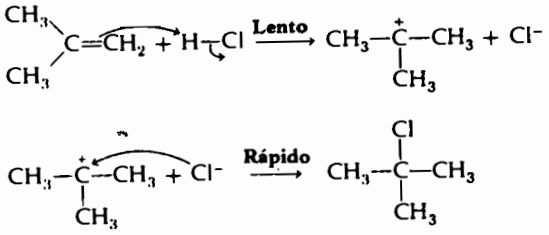
A. El mecanismo Ad_E2

Cuando una solución diluida de cloruro de hidrógeno se deja reaccionar con un alqueno, la adición de H−Cl al doble enlace carbono-carbono sigue una cinética de segundo orden. La reacción es de primer orden respecto al alqueno y de primer orden respecto al reactivo. Una ecuación cinética similar se observa generalmente para la hidratación y otras adiciones relacionadas. Estas reacciones se designan como Ad_E2−adición, electrófila, bimolecular.



Velocidad = $k[(CH_3)_2C{=}CH_2][HCl]$

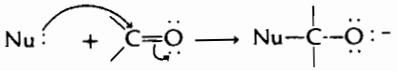
La formación de un enlace σ entre el protón y un átomo de carbono del doble enlace es el paso que controla la velocidad. El carbocatión intermedio formado reacciona entonces rápidamente con el nucleófilo para dar el producto final.



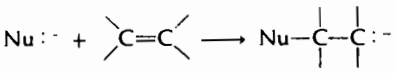
El mecanismo guarda similitud con el que se propuso para la adición sobre un doble enlace carbonílico (cap. 7). Sin embargo, hemos denominado la adición sobre un alqueno como electrófila, mientras que la adición a un grupo carbonilo se denominó nucleófila. ¿Cuál es, pues, la diferencia entre estas dos reacciones de adición?

Ambas reacciones implican la adición de un nucleófilo y un electrófilo a un doble enlace. En el caso de los alquenos, la adición del electrófilo al átomo de carbono gobierna la velocidad y la orientación del proceso (sec. 11-2), y de aquí la denominación de «adición electrófila». Por contra, la adición del nucleófilo al átomo de carbono es la que controla la reacción del grupo carbonilo y por ello se clasifica este último proceso como una adición nucleófila.

Podríamos preguntarnos si sería razonable clasificar como procesos nucleófilos las adiciones sobre los dobles enlaces de los alquenos. Debe recordarse que la adición nucleófila sobre el carbono carbonílico se justifica por la capacidad del oxígeno carbonílico para acomodar una carga negativa (sec. 7-1*B*). Como resultado de la adición nucleófila se forma un anión alcóxido.

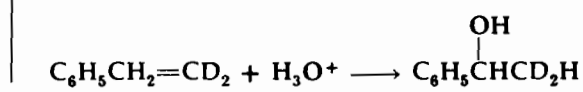


Una adición similar de un nucleófilo a un alqueno generaría un carbanión, y en la mayoría de los casos tal intermedio es considerablemente menos estable que un alcóxido. Encontraremos, pues, que las adiciones nucleófilas a alquenos son solamente favorables cuando hay un grupo atrayente de electrones unido al doble enlace carbono-carbono.



Intermedio desfavorable

PROBLEMA 11-2 **Cuando se adiciona ácido acuoso al 2,2-dideuterioestireno, no tiene lugar pérdida de deuterio desde el estireno. ¿De qué manera da soporte este resultado al mecanismo Ad_E2?**

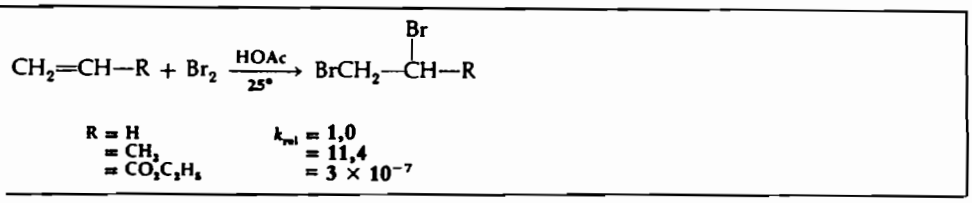


B. Efectos estructurales y reactividad

Puede obtenerse un apoyo adicional para el mecanismo de las adiciones electrófilas examinando la influencia de los cambios estructurales sobre las velocidades de las reacciones. Si la adición del electrófilo es realmente el paso que controla la velocidad, debe esperarse que un aumento de densidad electrónica en el enlace múltiple favorezca la reacción. Los grupos dadores de electrones deben aumentar la reactividad, mientras que los grupos atrayentes de electrones es de esperar que provoquen una disminución en la velocidad de la reacción.

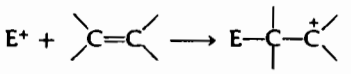
TABLA 11-2

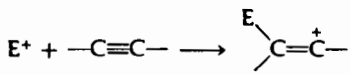
Efectos del sustituyente sobre las velocidades de bromación.



Las tablas 11-2 y 11-3 muestran los efectos de los sustituyentes sobre las velocidades relativas de algunas reacciones de bromación (sec. 11-3*A*) e hidratación (sec. 11-3*C*). Los resultados demuestran de nuevo que incluso un grupo alquilo puede ser un dador de electrones significativo comparado con un átomo de hidrógeno (sec. 6-2).

Los alquinos son usualmente menos reactivos frente a la adición electrófila que los alquenos similarmente sustituidos. El examen de los intermedios formados en cada caso proporciona una pista para comprender esta diferencia de reactividad. La adición de un electrófilo a un doble enlace genera una carga positiva sobre un átomo de carbono saturado, mientras que una adición similar sobre un triple enlace conduce a un *catión vinílico*. Aunque las estabilidades relativas de los cationes vinílicos y saturados no están aún explicadas adecuadamente, se encuentra generalmente que el catión tricoordinado es más fácil de formar que un catión dicoordinado similar.



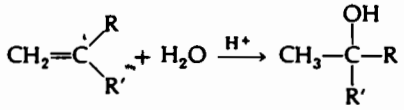


Catión vinílico

Otro factor es la nucleofilia relativa de los dobles y triples enlaces carbono-carbono. Los átomos de carbono acetilénicos están asociados con un elevado carácter de orbital *s* y, por tanto, es de esperar que los alquinos tengan una mayor afinidad por los electrones que los alquenos (sec. 3-4*A*). Por consiguiente, los alquinos deben tener menos tendencia a funcionar como nucleófilos, de manera que el orden de reactividad observado en estas reacciones de adición electrófila parece razonable.

TABLA 11-3

Efectos del sustituyente sobre las velocidades de hidratación.



R = CH_3; R′ = H	k_{rel} = 1,0
R = R′ = CH_3	= 10^3

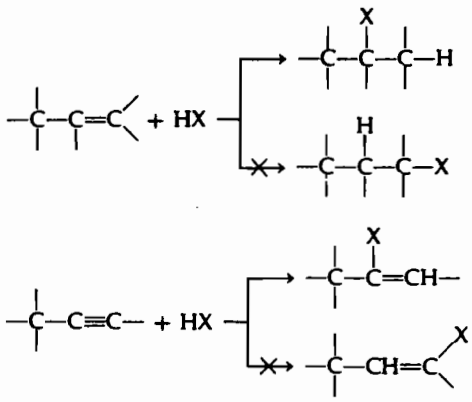
PROBLEMA 11-3

Ordene los siguientes alquenos por orden de reactividad decreciente en la adición electrófila:

$C_6H_5CH{=}CHCO_2H$, *p*-$ClC_6H_4CH{=}CHCO_2H$, *p*-$NO_2C_6H_4CH{=}CHCO_2H$, *p*-$CH_3OC_6H_4CH{=}CHCO_2H$.

11-2 DIRECCION Y ESTEREOQUIMICA DE LA ADICION

La mayoría de alquenos y alquinos no se hallan simétricamente sustituidos; esto es, a cada extremo del enlace múltiple están unidos grupos diferentes. La adición de un reactivo no simétrico a un enlace insaturado puede, en principio, tener lugar en cualquiera de las dos direcciones. De hecho, veremos que *la adición normalmente ocurre en una sola dirección.*

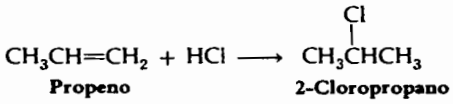


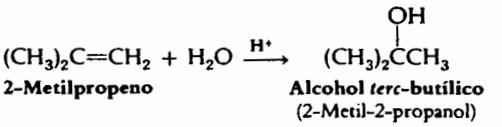
Cuando un reactivo se adiciona a un doble enlace en una sola dirección, el proceso se denomina *regioespecífico.* Si una de las direcciones de adición se halla favorecida, pero no es única, el curso de la reacción es *regioselectivo.* Esta terminología se halla relacionada con la que encontramos previamente en el tratamiento de la estereoquímica de las reacciones (sec. 4-4*D*)*.

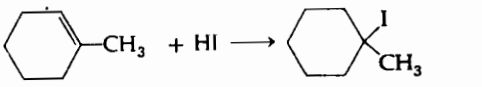
* *N. de los T.* Los autores emplean a lo largo del texto el término *específico* para significar 100 % *selectivo.* Otra utilización de estos términos, muy difundida, consiste en relacionar la composición de productos de una reacción únicamente con el término *selectivo*, reservando el término *específico* para una reacción propia o característica de un determinado isómero inicial.

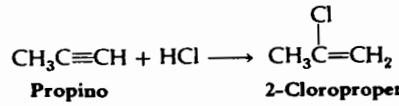
A. Orientación Markownikoff

La adición regioespecífica de un reactivo no simétrico a un alqueno o alquino no simétrico fue observada tempranamente en la historia de la química orgánica. A mediados del siglo XIX el químico ruso Markownikoff propuso una regla para la adición electrófila basada en los datos experimentales entonces disponibles. Sugirió que *la adición de un ácido (HX) sobre un enlace múltiple carbono-carbono procede de tal manera que el protón se adiciona al átomo de carbono que ya soportaba el mayor número de átomos de hidrógeno.*



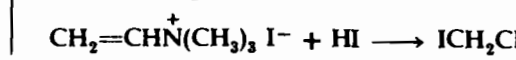






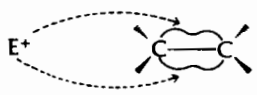
La comprensión moderna del mecanismo de la adición permite formular la *regla de Markownikoff* en términos más generales. *El electrófilo se adiciona al doble enlace de manera que se forme el carbocatión más estable.* Dado que la adición del electrófilo es el paso que controla la velocidad, estamos afirmando que el intermedio carbocatiónico más estable se forma *vía* el estado de transición energéticamente más favorable.

PROBLEMA 11-4 **La adición regioespecífica de HI al yoduro de neurina (yoduro de *N,N,N*-trimetiletenilamonio) viola la formulación clásica de la regla de Markownikoff. Dé una interpretación moderna de la orientación de la adición en este caso.**

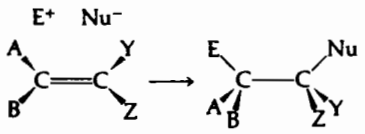


B. Estereoquímica de la adición

La densidad electrónica asociada a un enlace π de un alqueno es máxima por encima y por debajo del plano del doble enlace. Las consideraciones estereoelectrónicas sugieren que la aproximación más favorable para el electrófilo es por una de estas regiones ricas en electrones, esto es, perpendicular al plano del doble enlace.

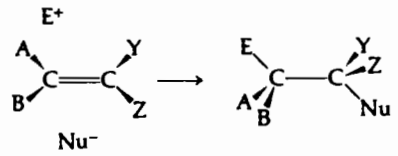


Sin embargo, no debe olvidarse que en realidad se adicionan al doble enlace dos átomos o grupos. El reactivo que se adiciona puede dividirse (conceptualmente) en una parte electrófila y una parte nucleófila (E—Nu). Las dos partes del reactivo pueden adicionarse al doble enlace desde el mismo lado o desde lados opuestos de la molécula que reacciona. *Cuando ambas partes se adicionan al mismo lado de la molécula, el proceso se denomina adición sin.*



Adición sin

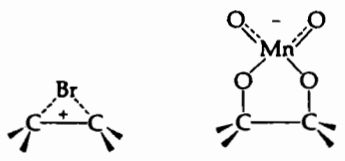
La adición de los dos componentes del reactivo sobre lados opuestos del alqueno se conoce como adición anti



Adición anti

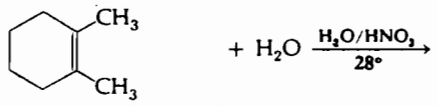
Los términos *sin* y *anti* son designaciones estereoquímicas para un proceso químico. Cada término significa *un modo específico de adición*. Ya se utilizaron los mismos términos para describir la estereoquímica de las reacciones de eliminación (sec. 10-2). En términos estereoelectrónicos, la adición es exactamente lo opuesto a la eliminación. La estrecha relación existente entre la eliminación y la adición electrófila es de nuevo obvia.

Muchas reacciones de adición son estereoselectivas, y algunas son incluso estereoespecíficas. Esto nos indica que una interacción reactivo-sustrato contribuye de algún modo a la estabilidad configuracional durante la reacción. Por ejemplo, la estereoespecificidad anti observada para la adición de bromo a un alqueno se ha atribuido a la formación de un ion bromonio intermedio (sec. 11-3*A*). Similarmente, la hidroxilación estereoespecífica sin por permanganato implica probablemente un éster cíclico intermedio cis (sec. 11-3*E*).

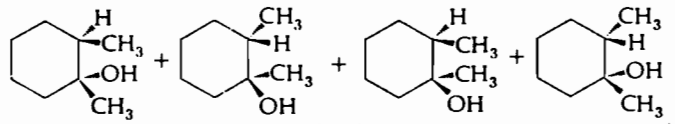


Ion bromonio **Permanganato cíclico**

Algunas reacciones de adición proceden con poca selectividad estereoquímica. La hidratación (sec. 11-3*C*) es una reacción que tiende a transcurrir por sendas estereoquímicas relativamente aleatorias.



(*Z*)-1,2-Dimetilciclohexeno (cis)



***cis*-1,2-Dimetilciclohexanol**
45 %

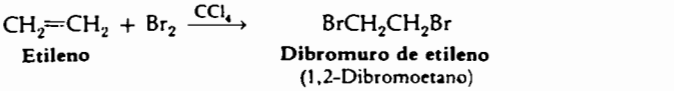
***trans*-1,2-Dimetilciclohexanol**
55 %

En este punto, es suficiente con darse cuenta de que el curso estereoquímico de la adición es variable y depende del sustrato y del reactivo. En las secciones subsiguientes de este capítulo se considerarán ejemplos específicos.

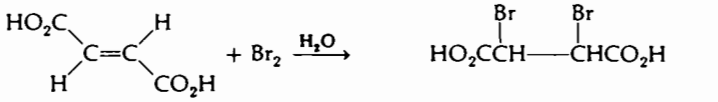
11-3 ADICIONES A ALQUENOS Y ALQUINOS

A. Halogenación

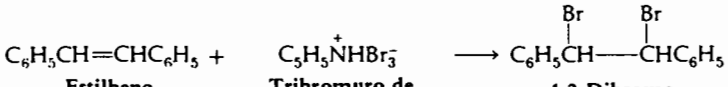
Los halógenos se adicionan fácilmente a los alquenos para formar dihalogenuros vecinales. Bromo y cloro son los halógenos usados generalmente en síntesis ya que las adiciones de flúor y yodo son a menudo más difíciles de realizar desde el punto de vista experimental. Generalmente se utiliza el halógeno propiamente dicho, si bien pueden también utilizarse reactivos especiales. El tribromuro de piridinio, por ejemplo, que es un sólido relativamente estable, se utiliza a menudo como fuente conveniente de bromo.



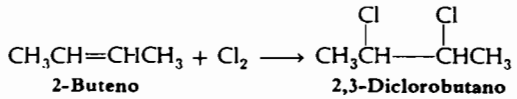
Etileno — **Dibromuro de etileno** (1,2-Dibromoetano) **100 %**



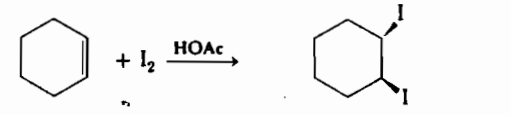
Acido fumárico (Acido *E*-butenodioico) — **Acido *meso*-2,3-dibromosuccínico** (Acido *meso*-2,3-dibromobutanodioico) **84 %**



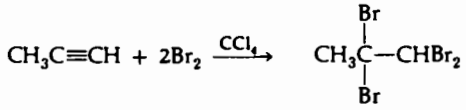
Estilbeno (1,2-Difenileteno) — **Tribromuro de piridinio (p. f. 132°)** — **1,2-Dibromo-1,2-difeniletano**



2-Buteno — **2,3-Diclorobutano**



Ciclohexeno — *trans*-1,2-Diyodociclohexano, 85 %



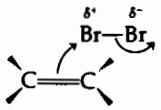
Propino — 1,1, 2,2-Tetrabromopropano

La adición de bromo ha constituido durante mucho tiempo un método cualitativo para la identificación de enlaces carbono-carbono insaturados. Una disolución pardo-rojiza de bromo en tetracloruro de carbono se adiciona gota a gota al compuesto que se investiga. Si un doble o triple enlace está presente, se forma un dibromuro incoloro. La desaparición del color indica que ha tenido lugar la adición. Otros grupos funcionales pueden también reaccionar con bromo, de modo que es necesario disponer de información adicional para confirmar la presencia de un alqueno o alquino.

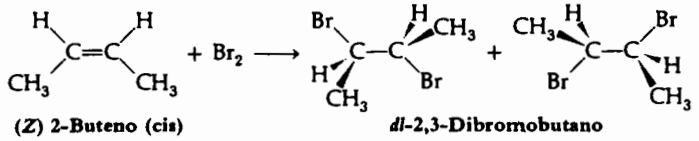
El test del halógeno para alquenos puede llevarse a cabo de modo cuantitativo. En la industria alimenticia se determina el índice de yodo (un patrón para la adición de yodo) para medir la insaturación de grasas y aceites.

La adición de bromo a un doble enlace carbono-carbono exhibe las características esperadas para un proceso electrófilo. La donación de electrones al enlace múltiple favorece la reacción, mientras que la presencia de sustituyentes atrayentes de electrones disminuye la velocidad de reacción (sec. 11-1*B*).

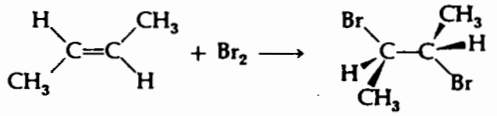
Podríamos preguntarnos por qué una molécula de bromo, eléctricamente neutra y apolar, se adiciona como un electrófilo, es decir, como si se tratara de Br^+. Debe recordarse que los átomos más grandes son relativamente polarizables y que el bromuro es también un buen grupo saliente. La interacción entre el enlace π del alqueno y el reactivo provoca la polarización de la molécula de bromo. Se forma un enlace σ con el átomo más positivo del reactivo mientras se separa ion bromuro.



El mecanismo de la adición de bromo es mucho más interesante que lo que sugiere esta imagen sencilla. Cuando el bromo se adiciona al (*Z*)-2-buteno (cis), sólo se forma *dl*-2,3-dibromobutano. Similarmente, el (*E*)-2-buteno (trans) conduce exclusivamente al *meso*-2,3-dibromobutano. *Las reacciones son estereoespecíficas y proceden por adición anti.*



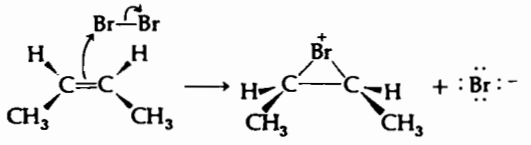
(*Z*) 2-Buteno (cis) — *dl*-2,3-Dibromobutano



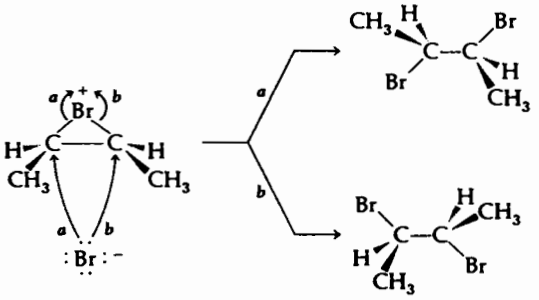
(*E*)-2-Buteno (trans) ***meso*-2,3-Dibromobutano**

En 1937 fue propuesta una idea original para explicar la estereoespecificidad de las adiciones de bromo a muchos alquenos. Dado que era conocido que el bromo forma un complejo con alquenos, se sugirió que la adición electrófila de Br^+ al enlace π da lugar a la formación de un intermedio catiónico cíclico de tres miembros —*un ion bromonio*.

Como resultado de esta adición inicial un lado de la molécula de alqueno original queda ocupado. La estereoespecificidad anti se explica por la aproximación del halogenuro desde el lado opuesto del intermedio mientras el ion bromonio se abre.



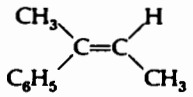
Ion bromonio



PROBLEMA 11-5 | **Utilice representaciones estereoquímicas con enlaces en cuña para seguir el curso de la adición de bromo al (*E*)-2-buteno.**

Se cree que los iones bromonio se forman a partir de alquenos simples, no conjugados, porque los carbocationes alternativos son menos estables. Esto no es sorprendente, dado que todos los átomos del ion bromonio tienen un octeto de electrones mientras el carbocatión posee sólo seis electrones. Los cálculos teóricos modernos sugieren que el ion bromonio es cerca de 10 kcal/mol (40 kJ/mol) más estable que el correspondiente intermedio carbocatiónico abierto.

Cuando la estructura del alqueno favorece la formación de un carbocatión relativamente más estable, el ion bromonio puede no formarse. La estereoselectividad decrecerá en la medida que un carbocatión contribuya al intermedio. Esto fue demostrado por la reacción del alqueno conjugado 2-fenil-2-buteno. La adición anti predomina, pero no es ya el único curso estereoquímico de la adición.



$$+ Br_2 \xrightarrow[25°]{HOAc} C_6H_5CBr(CH_3)CHBrCH_3$$

(*Z*)-2-Fenil-2-buteno (trans)

2,3-Dibromo-2-fenilbutano
63 % de adición anti
37 % de adición sin

PROBLEMA 11-6 | **¿Por qué cabe esperar que el carbocatión intermedio formado en la adición de bromo al 2-fenil-2-buteno sea más estable que el formado a partir del 2-buteno?**

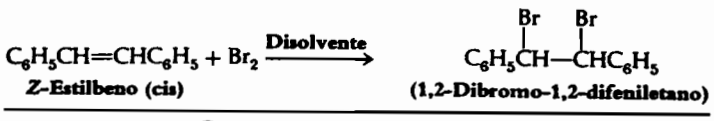
PROBLEMA 11-7 | **a Dibuje fórmulas estereoquímicas con enlaces en cuña para los productos obtenidos en la adición de bromo al (*Z*)-2-fenil-2-buteno e indique cuál de ellos proviene de la adición sin y cual de la adición anti.**

b Utilice proyecciones de Newman para mostrar por qué predomina el producto de la adición anti.

Una reducción semejante en la estereoselectividad se observa al aumentar la polaridad del disolvente de la reacción. Los disolventes de elevada constante dieléctrica favorecen la formación del carbocatión. Este hecho es ilustrado por la adición de bromo al (*Z*)-estilbeno (cis) en una serie de disolventes (tabla 11-4). El *dl*-1,2-dibromo-1,2-difeniletano se forma mediante una adición estereoespecífica anti que procede a través del ion bromonio.

TABLA 11-4

Efecto de la polaridad del disolvente en la estereoselectividad de la adición.



$$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5 + Br_2 \xrightarrow{\text{Disolvente}} C_6H_5\underset{Br}{\underset{|}{C}}H-\underset{Br}{\underset{|}{C}}HC_6H_5$$

Z-Estilbeno (cis) (1,2-Dibromo-1,2-difeniletano)

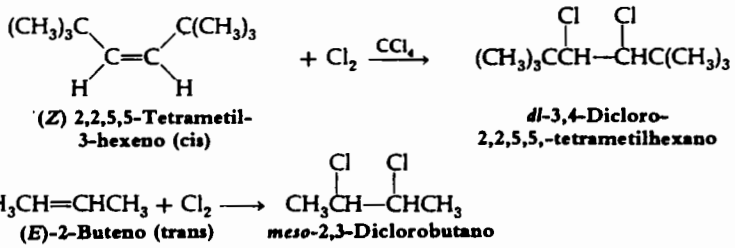
Disolvente	Constante dieléctrica, Debyes	meso/*dl*
Ciclohexano	2,0	0
CCl_4	2,2	0
t-BuOH	11	0,3
C_6H_5CN	25	0,6
CH_3NO_2	35	0,9

Se cree que el isómero del producto, más estable, se forma a través de un intermedio carbocatiónico no cíclico.

PROBLEMA 11-8 | **a Proponga un mecanismo para la formación del *meso*-1,2-dibromoestilbeno por adición de bromo al *Z*-estilbeno en nitrometano.**

b ¿Por qué está favorecido el isómero meso?

Los resultados experimentales indican que la adición de cloro a los alquenos es similar a la adición de bromo. La reacción sigue normalmente un mecanismo Ad_E2 con adición anti predominante en el caso de dobles enlaces no conjugados. Se ha propuesto la existencia como intermedio de un *ion cloronio* para explicar la estereoquímica observada en muchos casos.



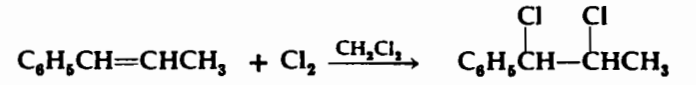
(*Z*) 2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno (cis)

***dl*-3,4-Dicloro-2,2,5,5,-tetrametilhexano**

(*E*)-2-Buteno (trans) ***meso*-2,3-Diclorobutano**

PROBLEMA 11-9

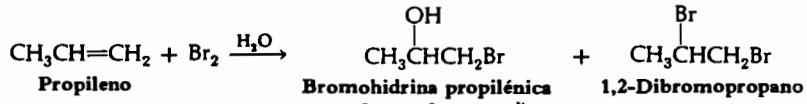
La adición de cloro al (*E*)-1-fenilpropeno conduce a una mezcla de estereoisómeros. Sugiera una explicación para el curso no estereoespecífico de esta reacción. Utilice dibujos tridimensionales para seguir el proceso.



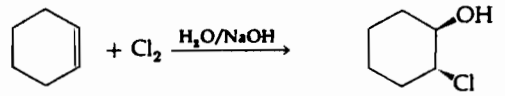
(trans) *E*-1-Fenilpropeno

1,2-Dicloro-1-fenilpropano
55 % eritro
28 % treo

Si un halógeno reacciona con un alqueno en presencia de agua, un átomo de halógeno puede adicionarse a un extremo del doble enlace mientras el grupo hidróxilo se adiciona al otro extremo. El producto es conocido como una *halogenohidrina*. La adición de los componentes de un ácido hipohalogenoso (HOX) es regioespecífica y sigue el mecanismo esperado para una adición electrófila inicial de X^+.



Propileno **Bromohidrina propilénica** (1-Bromo-2-propanol) **1,2-Dibromopropano**



Ciclohexeno **Clorohidrina ciclohexénica** (*trans*-2-Clorociclohexanol) **73 %**

Las halogenohidrinas son intermedios industriales importantes que se utilizan en la preparación de epóxidos. El óxido de propileno se prepara a partir de la clorhidrina propilénica (sec. 9-6*B*), y algunos procesos antiguos todavía utilizan clorhidrina etilénica para preparar óxido de etileno (sec. 11-3*E*).

$$CH_3CH{=}CH_2 + Cl_2 \xrightarrow{H_2O} CH_3\overset{OH}{\overset{|}{C}}HCH_2Cl$$

Propileno — **Clorhidrina propilénica** (1-Cloro-2-propanol)

$$CH_2{=}CH_2 + Cl_2 \xrightarrow{H_2O} HOCH_2CH_2Cl$$

Etileno — **Clorhidrina etilénica** (2-Cloroetanol)

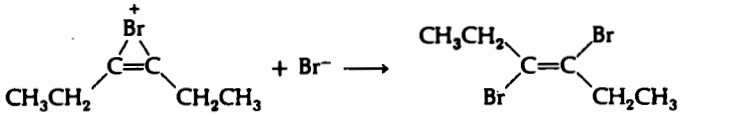
PROBLEMA 11-10

Cuando se adiciona bromo al etileno en presencia de ion cloruro, se forma una mezcla de 1,2-dibromoetano y 1-bromo-2-cloroetano. Bajo las mismas condiciones, el 1-bromo-2-cloroetano *no* se forma por reacción entre el 1,2-dibromoetano e ion cloruro. Explique la formación del 1-bromo-2-cloroetano.

Aunque la mayoría de experimentos se han llevado a cabo con alquenos, los halógenos parecen adicionarse a los alquinos de forma similar. Se ha propuesto la existencia de un intermedio del tipo ion bromonio para explicar la estereoselectividad anti.

$$CH_3CH_2C{\equiv}CCH_2CH_3 + Br_2 \xrightarrow{HOAc}$$

3-Hexino



(*E*)-3,4-Dibromo-3-hexeno (trans)
80 %

PROBLEMA 11-11

Escriba la ecuación química de cada una de las siguientes reacciones y dé un nombre a sus productos. Incluya la estereoquímica cuando sea apropiado.

a **Acido maleico (ácido *Z*-butanodioico) + Br_2 $\xrightarrow{CCl_4}$**

b **1,2-Dimetilciclohexeno + Cl_2 $\xrightarrow{CCl_4}$**

c **1-Penten-4-ino + Br_2 $\xrightarrow{CCl_4}$**

d **(*E*)-2-Penteno + Br_2 $\xrightarrow{CCl_4}$**

e **1-Metilciclohexeno + Cl_2 $\xrightarrow{H_2O}$**

f **Acrilonitrilo (propenonitrilo) + HOCl ⟶**

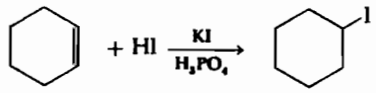
B. Hidrohalogenación

Los halogenuros de hidrógeno se adicionan a los alquenos y alquinos con formación de halogenoalcanos. El protón suministrado por estos ácidos fuertes es el

electrófilo que se adiciona al átomo de carbono del enlace múltiple. La adición subsiguiente del ion halogenuro conduce al producto. Cuando el alqueno no está sustituido simétricamente, se observa generalmente la orientación Markownikoff (sec. 11-2*A*).

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HCl \xrightarrow{\text{Lento}} (CH_3)_3C^+ \xrightarrow[\text{Rápido}]{Cl^-} (CH_3)_3CCl$$

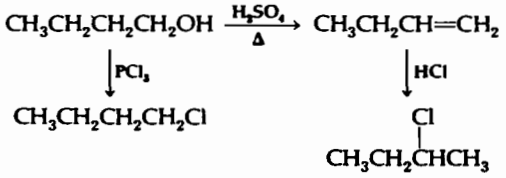
2-Metilpropeno — **2-Cloro-2-metilpropano** ≈ **100 %**



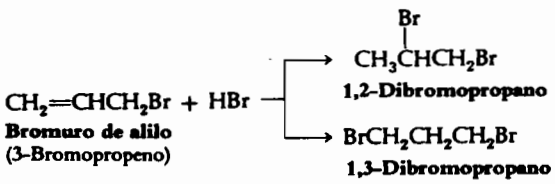
Ciclohexeno — **Yodociclohexano** **90 %**

PROBLEMA 11-12 **Contraste la cronología de la adición del protón a un grupo carbonilo y a un doble enlace carbono-carbono durante las correspondientes reacciones de adición promovidas por ácido.**

La reacción tiene utilidad sintética limitada en el laboratorio, ya que los halogenoalcanos pueden prepararse generalmente a partir de alcoholes fácilmente asequibles. No obstante, la regioespecificidad de la adición de halogenuro de hidrógeno proporciona una ruta indirecta hacia los halogenoalcanos secundarios a partir de alcoholes primarios.



La regioespecificidad ha sido una consideración importante en el estudio de las adiciones de los halogenuros de hidrógeno a los alquenos. Aun así, no siempre ha habido una explicación clara de las observaciones experimentales. El cloruro de hidrógeno y el yoduro de hidrógeno se adicionan como sería de esperar siguiendo la orientación Markownikoff. En cambio, los resultados de las adiciones de HBr a alquenos no son necesariamente consistentes de un experimento a otro, incluso cuando ambos se llevan a cabo en el mismo laboratorio. Por ejemplo, se encuentra que el bromuro de alilo puede producir cualquiera de los dos posibles productos de adición, 1,2-dibromopropano o 1,3-dibromopropano.



Bromuro de alilo (3-Bromopropeno) — **1,2-Dibromopropano** — **1,3-Dibromopropano**

Una experimentación cuidadosa mostró que cuando el alqueno es puro y la reacción es realizada en la oscuridad y en ausencia de aire, sólo se forma, lentamente, 1,2-dibromopropano, el producto esperado de la adición Markownikoff.

$$CH_2{=}CHCH_2Br + HBr \xrightarrow[25^\circ\ /\ 240\ h]{\text{Sin aire}} \underset{\textbf{95 \%}}{CH_2\overset{Br}{\overset{|}{C}}HCH_2Br}$$

Pero si el alqueno no ha sido purificado recientemente o hay presente oxígeno, se forma 1,3-dibromopropano. Este producto «anormal» de adición es el resultado de una adición *anti-Markownikoff* al doble enlace.

$$CH_2{=}CHCH_2Br + HBr \xrightarrow[25^\circ\ /\ <\ 16\ h]{\text{Aire}} \underset{\approx \textbf{100 \%}}{BrCH_2CH_2CH_2Br}$$

Una vasta investigación de estas observaciones demostró la generalidad de los resultados. La orientación anti-Markownikoff se atribuyó a un «efecto peróxido» sobre la adición de HBr a los alquenos. Se propuso un nuevo mecanismo, diferente del camino iónico de la adición Markownikoff, que implicaba una reacción en cadena por radicales libres (cap. 18).

Un átomo de bromo, radical libre generado por oxígeno, peróxido o luz, se adiciona a un átomo de carbono del alqueno para formar el radical libre más estable. Como en el caso de los carbocationes, el radical libre más sustituido es el más estable (sec. 6-5*B*). La diferencia que origina la adición Markownikoff o anti-Markownikoff es que en la reacción iónica el protón se adiciona primero, mientras que en el proceso por radicales libres se adiciona un átomo de bromo en primer lugar. La orientación resultante para la adición de HBr es, por consiguiente, opuesta en los dos mecanismos.

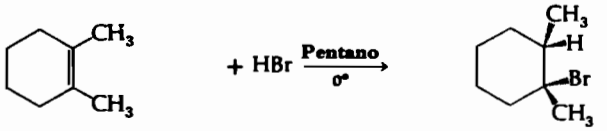
$$H\text{—}\ddot{B}r: \xrightarrow{\text{Peróxido}} H\cdot + :\ddot{B}r\cdot$$

$$:\ddot{B}r\cdot + CH_2{=}CHCH_2Br \longrightarrow Br{-}CH_2{-}\dot{C}HCH_2Br$$

$$BrCH_2\dot{C}HCH_2Br + H\text{—}\ddot{B}r: \longrightarrow BrCH_2CH_2CH_2Br + :\ddot{B}r\cdot$$

En este punto, es suficiente con una breve introducción a los mecanismos por radicales libres. Esta y otras reacciones radicalarias se expondrán con detalle en el capítulo 18.

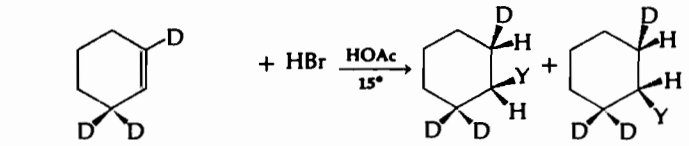
La estereoselectividad de las adiciones de halogenuro de hidrógeno es semejante a la observada para las adiciones de halógenos. La adición anti predomina en el caso de alquenos simples, cíclicos y no conjugados, mientras que ambas adiciones, sin y anti, tienen lugar sobre muchos dobles enlaces conjugados.



(Z)-1,2-Dimetilciclohexeno (cis)

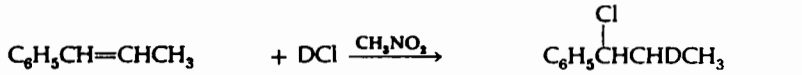
1-Bromo-1,2-dimetilciclohexano
≈ 100 % de adición anti

* Dos semiflechas saliendo del mismo enlace indican que se ha separado el par electrónico, es decir, se ha producido una ruptura homolítica.



1,3,3-Trideuteriociclohexeno

Y = Br o OAc
95 % de adición anti
4 % de adición sin



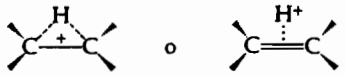
(*E*)-1-Fenil-1-propeno (trans)

1-Cloro-2-deuterio-1-fenilpropano
65 % de adición anti
35 % de adición sin

PROBLEMA 11-13 | **¿Cuál es el origen del acetato obtenido como producto en la adición de HBr al trideuteriociclohexeno en la anterior reacción?**

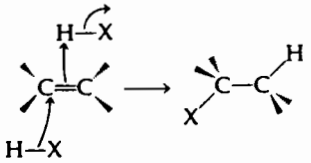
PROBLEMA 11-14 | **Dibuje representaciones tridimensionales para los productos de adición sin y anti de DCl al *(E)*-1-fenil-1-propeno.**

El origen de la estereoselectividad observada en la adición de los halogenuros de hidrógeno a los alquenos no está aún claramente explicado. La aceptación del ion bromonio (sec. 11-3*A*) ha inducido a algunos químicos a proponer un ion protonio como intermedio responsable del mantenimiento de la configuración. El ion protonio se ha descrito como un anillo de tres miembros inestable o como un complejo débil del protón con los electrones π.



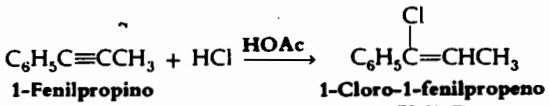
Ion protonio

Los datos obtenidos para algunas reacciones de adición revelan que el paso que controla la velocidad implica dos moléculas del halogenuro de hidrógeno y una molécula del alqueno. La cinética es *termolecular* en condiciones en las que es de esperar que las moléculas HX no se encuentren ionizadas. La adición anti se explica suponiendo que las dos moléculas de HX se aproximan desde lados opuestos del doble enlace para suministrar cada una uno de los dos grupos que se adicionan.

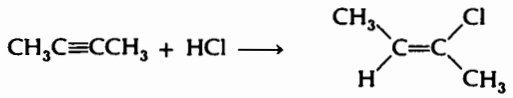


La adición de los halogenuros de hidrógeno a los alquinos sigue la orientación Markownikoff. En muchos casos la adición no se detiene en el monoaducto, sino que prosigue con la adición de un segundo mol del reactivo para formar un

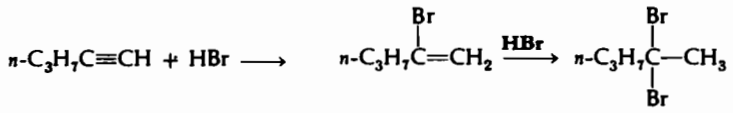
dihalogenuro saturado. El curso estereoquímico depende del sustrato como en el caso de los alquenos.



1-Fenilpropino — **1-Cloro-1-fenilpropeno**
70 % *E*
17 % *Z*



2-Butino — ***(Z)*-2-Cloro-2-buteno (trans)**



1-Pentino — **2-Bromo-1-penteno** — **2,2-Dibromopentano**

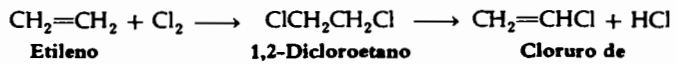
PROBLEMA 11-15

a Dibuje la fórmula estructural del (*E*)-1-cloro-1-fenilpropeno.
b ¿Es este isómero el resultado de una adición anti o sin de HCl al 1-fenilpropino?

PROBLEMA 11-16

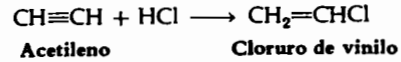
¿Por qué la adición de 2 moles de HBr al 1-pentino produce 2,2-dibromopentano en vez de 1,1-dibromopentano o 1,2-dibromopentano?

Una interesante combinación de halogenación, deshidrohalogenación e hidrohalogenación se utiliza en la producción industrial de cloruro de vinilo (cloroeteno). La cloración del etileno produce 1,2-dicloroetano (dicloruro de etileno), el cual se deshidrohalogena mediante base o por acción del calor para formar cloruro de vinilo.



Etileno — **1,2-Dicloroetano** — **Cloruro de vinilo**

El cloruro de hidrógeno formado como subproducto en este proceso se utiliza para producir cloruro de vinilo adicional a partir de acetileno.



Acetileno — **Cloruro de vinilo**

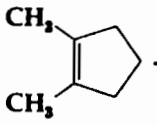
Algunas plantas químicas producen cantidades equimolares de etileno y acetileno a partir del petróleo de que se abastecen y luego preparan cloruro de vinilo por combinación de las dos reacciones anteriores. El cloruro de vinilo es el monómero utilizado en la formación del polímero poli (cloruro de vinilo) *(PVC)* (sec. 20-2*D*). El monómero se fabrica y utiliza en condiciones estrictamente controladas a causa de sus propiedades carcinógenas (sec. 13-8*D*).

PROBLEMA 11-17 **Sugiera el producto mayoritario de cada una de las siguientes reacciones:**

a $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH(CH_3)_2 + HI \longrightarrow$

b $CH_2{=}CHCN + HCl \longrightarrow$

c $CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_3 + HBr \xrightarrow{O_2}$

d  $+ HCl \longrightarrow$

C. Hidratación

Ya se ha utilizado la adición de agua a alquenos como modelo para la investigación del mecanismo de las adiciones electrófilas (sec. 11-1*A*). El agua se adiciona a la mayoría de los alquenos en condiciones ácidas para producir alcoholes resultantes de la orientación Markownikoff. El método ha sido desarrollado industrialmente en procesos a gran escala muy importantes. Los alcoholes que pueden sintetizarse por hidratación de alquenos fácilmente asequibles se han convertido en productos importantes de la industria petroquímica. Los alcoholes etílico, isopropílico, *sec*-butílico y *terc*-butílico son algunos de los más prominentes desde el punto de vista comercial.

$CH_2{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2OH$
Etileno — **Alcohol etílico** (Etanol)

$CH_3CH{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H_3PO_4} CH_3\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$
Propileno — **Alcohol isopropílico** (2-Propanol)

$CH_3CH_2CH{=}CH_2$ **1-Buteno**
o
$CH_3CH{=}CHCH_3$ **2-Buteno**
$+ H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3$
Alcohol *sec*-butílico (2-Butanol)

$(CH_3)_2C{=}CH_2 + H_2O \xrightarrow{H_2SO_4} (CH_3)_3COH$
Isobutileno — **Alcohol *terc*-butílico** (2-Metil-2-propanol)

PROBLEMA 11-18 **La etil metil cetona (2-butanona), utilizada como disolvente, se prepara a partir del 1- o del 2-buteno. Sugiera las etapas de este importante proceso industrial.**

PROBLEMA 11-19 **Justifique la observación de que la hidratación catalizada por ácido del isobutileno (2-metilpropeno) es considerablemente más rápida que la hidratación del propileno en condiciones similares.**

Bajo las condiciones fuertemente ácidas de muchos procesos industriales de hidratación (H_2SO_4 del 95-98 %), el agua no es el reactivo inicial que se adiciona al doble enlace. El ácido sulfúrico se adiciona primero al alqueno para formar sulfatos de alquilo y de dialquilo. La hidrólisis de los sulfatos con vapor de agua —una reacción de sustitución— completa la síntesis de los alcoholes. Los éteres son subproductos minoritarios del proceso (sec. 9-6*B*).

$$CH_2{=}CH_2 + H_2SO_4 \xrightarrow{80°} \underset{\text{Sulfato de etilo}}{CH_3CH_2OSO_3H} + \underset{\text{Sulfato de dietilo}}{(CH_3CH_2O)_2SO_2}$$

$$CH_3CH_2OSO_3H + (CH_3CH_2O)_2SO_2 + H_2O \xrightarrow{\Delta} \underset{\approx 90\ \%}{CH_3CH_2OH} + \underset{\approx 10\ \%}{(CH_3CH_2)_2O}$$

Los alquinos también adicionan agua con orientación Markownikoff. Las reacciones son lentas en ácido acuoso, pero resultan catalizadas por sales mercúricas. Los productos iniciales de la hidratación son alcoholes vinílicos. Una rápida tautomería del alcohol vinílico produce un compuesto carbonílico. Una hidratación semejante del acetileno ha sido uno de los métodos industriales más importantes para la producción de acetaldehído.

$$\underset{\text{Acetileno}}{HC{\equiv}CH} + H_2O \xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4} \underset{\textit{(Enol no aislable)}}{[CH_2{=}CHOH]} \longrightarrow \underset{\text{Acetaldehído}}{CH_3CHO}$$

$$\underset{\text{Fenilacetileno}}{C_6H_5C{\equiv}CH} + H_2O \xrightarrow[HgSO_4]{H_2SO_4} \underset{\text{Acetofenona}}{C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3}$$

$$\underset{\text{4-Octino}}{CH_3CH_2CH_2C{\equiv}CCH_2CH_2CH_3} + H_2O \xrightarrow[Hg(OAc)_2]{HOAc} \underset{\substack{\text{4-Octanona}\\ 89\ \%}}{CH_3CH_2CH_2\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_2CH_2CH_2CH_3}$$

Otro método utilizado para conseguir la hidratación con orientación Markownikoff de un alqueno es la *oximercuriación-reducción*. La oximercuriación es la adición electrófila de acetato mercúrico acuoso a un doble enlace. La reducción efectúa la desmercuriación y produce un alcohol.

$$\underset{\text{1-Hexeno}}{CH_3CH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2} + H_2O + Hg(OAc)_2 \xrightarrow{THF}$$

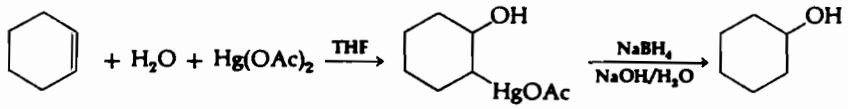
$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2HgOAc \qquad \text{Oximercuriación}$$

$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2HgOAc + NaBH_4 \xrightarrow{H_2O/NaOH}$$

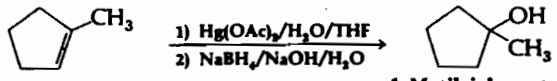
$$CH_3CH_2CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_3 \qquad \text{Reducción}$$

2-Hexanol
96 %

Si bien el acetato mercúrico y el borohidruro sódico son reactivos caros, el método presenta a menudo ventajas sobre la hidratación directa del alqueno. La reacción es fácil de realizar: la etapa de oximercuriación es un proceso rápido y de elevado rendimiento y la reducción se realiza sin aislar el organomercurial intermedio.

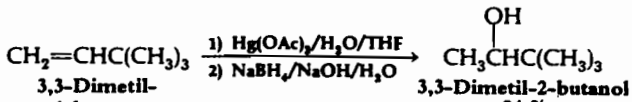


Ciclohexeno — ***(Normalmente no aislado)*** — **Ciclohexanol 99 %**



1-Metilciclopenteno — **1-Metilciclopentanol ≈ 100 %**

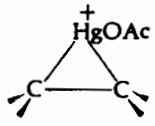
Algunos compuestos que tienen tendencia a experimentar transposiciones en las condiciones fuertemente ácidas de la hidratación directa son estructuralmente estables durante la reacción de oximercuriación-reducción.



3,3-Dimetil-1-buteno — **3,3-Dimetil-2-butanol 94 %**

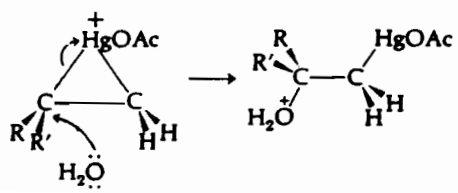
PROBLEMA 11-20 | **Sugiera la mezcla de productos que puede obtenerse cuando el 3,3-dimetil-1-buteno se hidrate con ácido acuoso.**

La oximercuriación es regioespecífica (orientación Markownikoff) *y estereoespecífica* (adición anti). La estereoespecificidad se atribuye a la formación de un ion mercurinio intermedio.

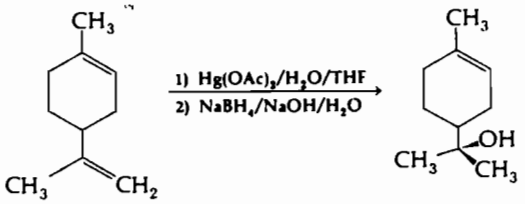


Ion mercurinio

El volumen del grupo acetato mercúrico juega aparentemente un papel importante en el control de la dirección en la que se abre el ion mercurinio. El agua se une al átomo de carbono más impedido desde el lado opuesto de la molécula mientras el ion mercurinio se abre hacia el extremo menos impedido del doble enlace original.

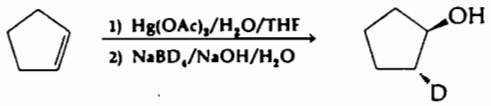


El tamaño del reactivo acetato mercúrico puede ser incluso responsable de la inhibición de la adición al doble enlace más impedido en dienos no conjugados.

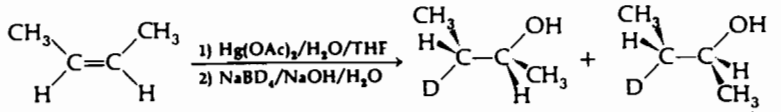


Limoneno — **70 %**

La etapa de reducción sigue un curso estereoquímico variable, de modo que la reacción total (oximercuriación-reducción) no es necesariamente estereoespecífica.



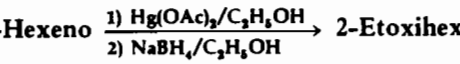
Ciclopenteno — **2-Deuteriociclopentanol 95 %**



(*Z*)-2-Buteno (cis) — ***treo*-3-Deuterio-2-butanol 50 %** + ***eritro*-3-Deuterio-2-butanol 50 %**

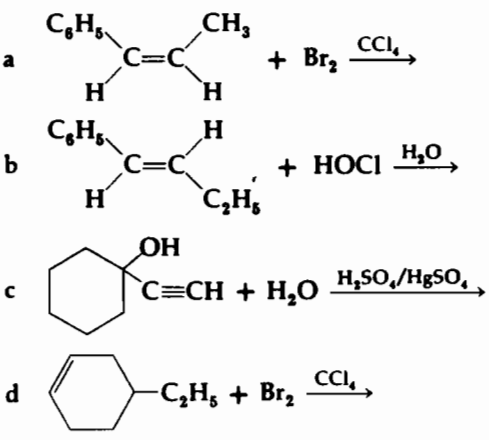
PROBLEMA 11-21

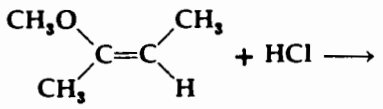
Cuando se realiza la secuencia de oximercuriación-reducción utilizando como disolvente alcohol en vez de agua, se forma un éter. Sugiera un mecanismo para el siguiente ejemplo de esta reacción.



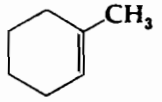
PROBLEMA 11-22

Dé una estructura y nombre para el producto principal de cada una de las siguientes reacciones. Incluya la estereoquímica cuando sea apropiado.

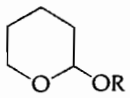


e  + HCl ⟶

f $(CH_3)_2CHCH_2CH{=}CH_2 + HBr \xrightarrow{\text{Aire}}$

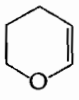
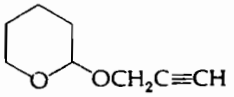
g  + $Hg(OAc)_2 \xrightarrow[2)\ NaBH_4/NaOH/H_2O]{1)\ H_2O/THF}$

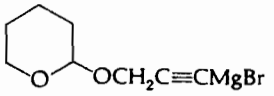
Aunque las adiciones de los componentes del agua a los enlaces múltiples carbono-carbono son procesos sintéticos importantes, las adiciones similares de alcoholes se producen raramente. Un ejemplo interesante de esta última reacción es la adición catalizada por ácido de un alcohol al doble enlace del dihidropirano.

ROH +  $\xrightarrow{H^+}$ 

Dihidropirano
(3-Oxaciclohexeno)

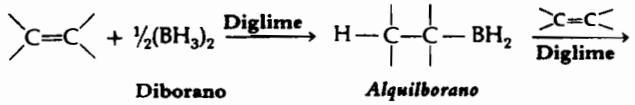
El producto, un *éter tetrahidropiranílico*, es en realidad un acetal (sec. 7-3*A*). A causa de su facilidad de formación, estabilidad frente a reactivos básicos y fácil hidrólisis para regenerar el alcohol, los éteres tetrahidropiranílicos se preparan en general para proteger (sec. 9-6*B*) grupos hidroxilo durante una secuencia sintética.

$HOCH_2C{\equiv}CH +$  $\xrightarrow{H^+}$  $\xrightarrow{CH_3MgBr/Et_2O}$

 $\xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ CO_2/Et_2O}$ $HOCH_2C{\equiv}CCO_2H +$ 

D. Hidroboración

Un grupo de reacciones orgánicas extremadamente útiles tiene su origen en los compuestos conocidos como *alquilboranos*. Estos intermedios sintéticos se preparan por reacción del diborano (sec. 8-5*C*) con un alqueno en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano (THF) o diglime. Generalmente, dos o tres moléculas de alqueno reaccionan para producir di- o trialquilboranos.



Diborano *Alquilborano*



Dialquilborano *Trialquilborano*

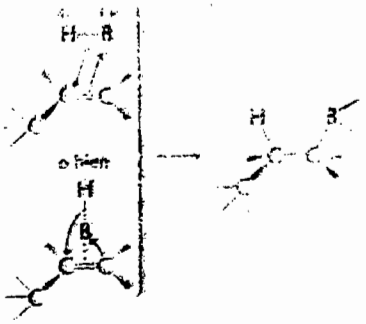
El diborano y los alquilboranos se adicionan a los dobles enlaces no simétricamente sustituidos con elevada regioselectividad. El átomo de boro usualmente se une al átomo de carbono menos sustituido y el átomo de hidrógeno al átomo de carbono más sustituido

$$3\,CH_3(CH_2)_2CH{=}CH_2 + \tfrac{1}{2}B_2H_6 \xrightarrow{\text{Diglima}}$$

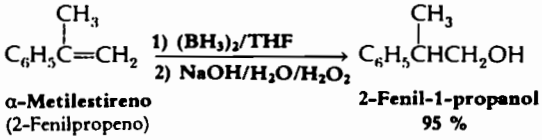
$$\underset{94\ \%}{CH_3(CH_2)_3CH_2CH_2B} + \underset{6\ \%}{\left[CH_3(CH_2)_3\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}H-\right]_3B}$$

$$3CH_3CH_2C{=}CH_2 + \tfrac{1}{2}B_2H_6 \xrightarrow{\text{Diglima}} \underset{99\ \%}{\left(CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}HCH_2\right)_3B} + \underset{1\ \%}{\left[CH_3CH_2\overset{CH_3}{\overset{|}{\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}}}-\right]_3B}$$

Se considera generalmente que el enlace boro-hidrógeno se halla polarizado de tal manera que el boro es el extremo positivo del dipolo y el hidrógeno el extremo negativo. La regioselectividad de las adiciones de B-H sería, entonces, consistente con una adición electrófila inicial de boro al doble enlace carbono-carbono para formar el intermedio carbocatiónico más estable. No obstante, no se han obtenido pruebas de la existencia de un intermedio carbocatiónico. Si se admite que la dirección de la adición es controlada por la polaridad del enlace, pero que la reacción ocurre en un solo paso, pueden racionalizarse los resultados experimentales. Estos datos, combinados con la adición sin observada para la reacción de hidroboración, han inducido a los químicos a pensar en un mecanismo concertado directo, o en un camino de reacción que implica un complejo π:

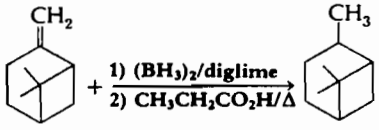


La mayoría de alquilboranos son pirofóricos, es decir, arden espontáneamente en el aire. En general no se aíslan, sino que son usados directamente como intermedios reactivos para operaciones sintéticas ulteriores. La oxidación de un alquilborano produce un alcohol, y el tratamiento con un ácido carboxílico conduce a un alcano. En la sección 19-1G se expondrá cómo las transposiciones moleculares de los aductos trialquilborano-monóxido de carbono pueden ampliar notablemente la utilidad de la hidroboración. H. C. Brown compartió el premio Nobel de química de 1979 por el desarrollo de muchas de las aplicaciones de los alquilboranos en síntesis orgánica.



α-Metilestireno
(2-Fenilpropeno)

2-Fenil-1-propanol
95 %

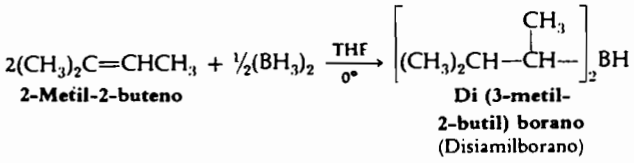


β-Pineno

Pinano
95 %

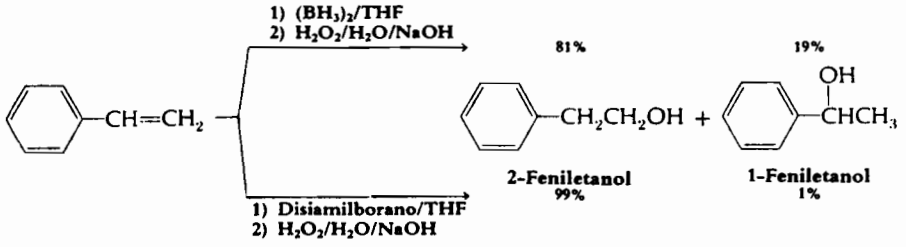
La secuencia hidroboración-oxidación es un importante proceso complementario para la hidratación de alquenos. Tanto la hidratación directa catalizada por ácidos como la oximercuriación-reducción (sec. 11-3C) producen alcoholes que corresponden a la adición Markownikoff. La hidroboración-oxidación tiene como resultado la adición de los componentes del agua con orientación anti-Markownikoff. A diferencia con el paso de reducción en la secuencia de oximercuriación, la oxidación de un alquilborano es estereoespecífica (sec. 19-1G).

Cuando el diborano se adiciona a alquenos estéricamente voluminosos, sólo dos moléculas de alqueno reaccionan con facilidad y en el aducto resultante permanece un enlace B—H. La utilización de tales dialquilboranos en lugar del diborano ha aumentado la utilidad sintética de la hidroboración. Los boranos impedidos son muy selectivos en sus reacciones con alquenos y alquinos.



2-Metil-2-buteno

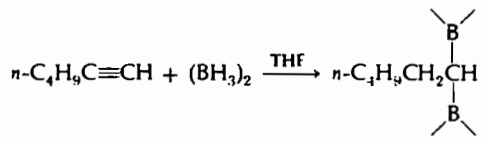
Di (3-metil-2-butil) borano
(Disiamilborano)



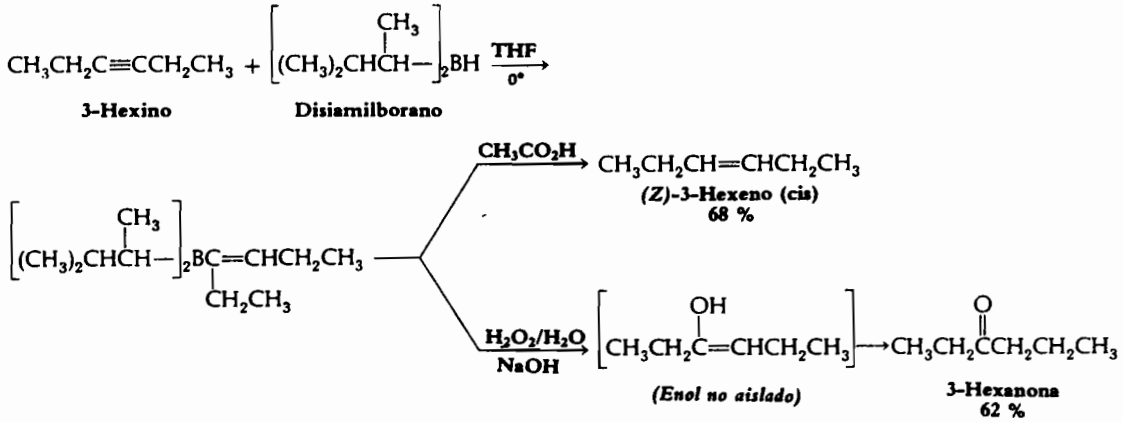
2-Feniletanol
99%

1-Feniletanol
1%

Los triples enlaces carbono-carbono también experimentan hidroboración. Los alquinos terminales, y en algunos casos los internos, adicionan 2 moles de diborano para producir *gem*-dibora derivados. La química de estos intermedios no ha sido estudiada con mucho detalle.



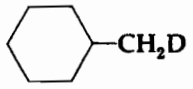
Los dialquilboranos, no obstante, se adicionan a los triples enlaces carbono-carbono para formar organoboranos vinílicos, los cuales pueden ser convertidos en alquenos o en compuestos carbonílicos. La adición de un ácido carboxílico al vinilborano origina el producto de hidrogenación sin del alquino original.



PROBLEMA 11-23 **Muestre cómo la hidroboración de un alqueno o alquino apropiado puede utilizarse para preparar cada uno de los siguientes compuestos.**

a $CH_3CH_2CH_2CH_2OH$

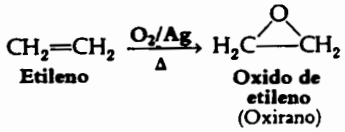
b (*S,S*)- y (*R,R*)-$C_6H_5CH(CH_3)CH(OH)C_6H_5$

c 

d $CH_3CH_2CH_2CHO$

E. Epoxidación-hidroxilación

El oxígeno se adiciona a los dobles enlaces carbono-carbono para formar epóxidos (denominados *oxiranos* en la nomenclatura IUPAC). El óxido de etileno, un importante reactivo orgánico, se prepara industrialmente por oxidación directa del etileno con aire sobre un catalizador caliente de plata.

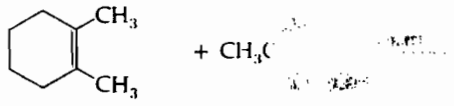


El óxido de propileno se produce comercialmente en la actualidad por el antiguo proceso de la clorhidrina (secs. 9-6*B* y 11-3*A*), si bien se ha dirigido mucho interés hacia el proceso de oxidación directa.

$CH_2{=}CHCH_3 + HOCl \longrightarrow$

Propileno

La preparación de epóxidos se realiza generalmente utilizando un *perácido* (también denominado peroácido o peróxido de hidrógeno).



Z-1,2-Dimetilciclohexeno (cis) **Acido**

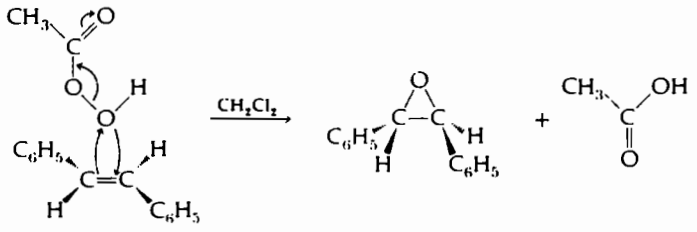
$C_6H_5CH{=}CH_2 +$ *m*-$ClC_6H_4CO_3H \longrightarrow$

Estireno **Acido *m*-cloroperbenzoico**

$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH_2 + H_2O_2 \xrightarrow{CH_2Cl_2}$

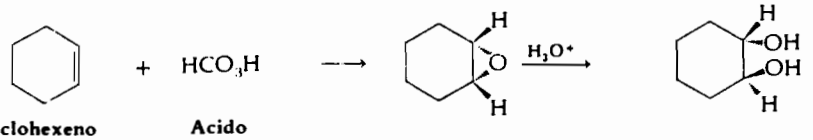
1-Octeno **Peróxido de hidrógeno**

La epoxidación efectúa una adición sin de un átomo de oxígeno al doble enlace. La estereoespecificidad de la reacción indica que la formación del anillo ocurre esencialmente en un paso o, como mínimo, que no implica un carbocatión libre.



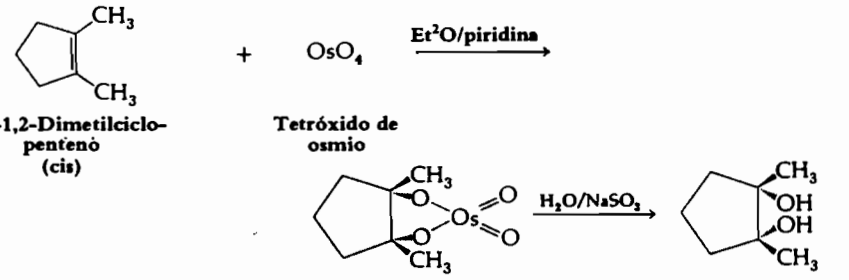
***E*-Estilbeno (trans)** **Oxido de *trans*-estilbeno** (*trans*-2,3-Difeniloxirano)

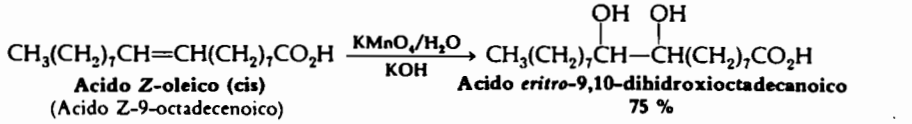
Aunque los epóxidos son compuestos estables, sus anillos de tres miembros son abiertos fácilmente por los reactivos nucleófilos (sec. 9-6*B*). La hidratación de un epóxido es un método habitual para la formación de glicoles (1,2-dioles). La abertura del anillo transcurre conduciendo al diol correspondiente a la *hidroxilación anti del alqueno original*.



Ciclohexeno **Acido perfórmico** ***trans*-1,2-Ciclohexanodiol**

El *tetróxido de osmio* y el *permanganato potásico frío en medio alcalino* son dos reactivos que complementan la hidratación de epóxidos como ruta a los 1,2-dioles. Estos dos reactivos oxidan los alquenos a 1,2-dioles con *adición sin* global. Se cree que ambas reacciones proceden a través de ésteres cíclicos.



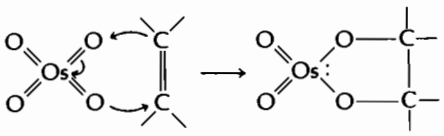


PROBLEMA 11-24

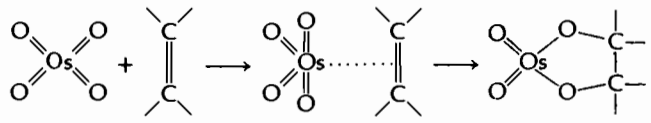
a ¿Qué reactivo podría utilizarse para convertir el *(Z)*-2-buteno en *meso*-1,2-butanodiol? ¿Y en *dl*-1,2-butanodiol?

b **Utilice fórmulas tridimensionales para seguir la secuencia de las dos reacciones del apartado a.**

El mecanismo comúnmente propuesto para la formación de los ésteres cíclicos intermedios en estas reacciones de hidroxilación-*cis* implica la adición de dos átomos de oxígeno del reactivo a los átomos de carbono del alqueno.



Una descripción mecanística semejante parece sorprendente en vista del carácter electrófilo usual de las reacciones en los dobles enlaces carbono-carbono. Los dos agentes oxidantes, tetróxido de osmio y permanganato potásico ($K^+ MnO_4^-$), poseen átomos de oxígeno que constituyen los extremos negativos de los dipolos de los reactivos. Se ha sugerido recientemente que el enlace π se compleja inicialmente con un orbital *d* vacío metálico. Este ataque electrófilo inicial del reactivo es seguido por la formación de los enlaces carbono-oxígeno.



A pesar de que esta descripción mecanística es aún especulativa, los complejos entre enlaces π y metales de transición son bien conocidos, desempeñando un importante papel en la catálisis de muchas reacciones orgánicas (sec. 11-4*A*).

Las reacciones con tetróxido de osmio son suficientemente suaves para conseguir la hidroxilación de un doble enlace carbono-carbono sin oxidar otros grupos del sustrato. No obstante, una desventaja de este reactivo es su toxicidad y muy elevado coste. Por el contrario, el permanganato potásico es barato y de manejo relativamente seguro. Su utilidad sintética es, no obstante, limitada ya que el diol u otros grupos de la molécula pueden resultar a su vez oxidados.

El permanganato potásico se ha utilizado como test cualitativo para alquenos. La solución púrpura de permanganato se adiciona lentamente al presunto alqueno. La desaparición del color púrpura y la precipitación de dióxido de manganeso constituyen un resultado positivo para el test. No obstante, como en el test del bromo (sec. 11-3*A*), es necesaria una confirmación adicional.

PROBLEMA 11-25 **Una secuencia sintética requería la conversión del (*E*)-2-pentenal en 2,3-dihidroxipentanal mediante una hidroxilación sin. Por motivos económicos, el químico decidió llevar a cabo la reacción utilizando permanganato potásico en medio alcalino. ¿Cómo podría haberse modificado el producto de partida para evitar la oxidación del aldehído durante la reacción con permanganato? Utilice fórmulas tridimensionales para mostrar los pasos de esta secuencia.**

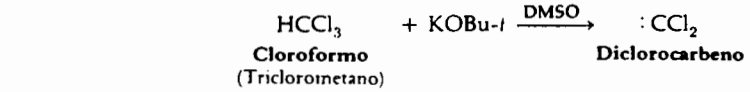
F. Adición de carbenos

En anteriores apartados de este capítulo se han propuesto intermedios cíclicos de tres miembros, tales como el ion bromonio, para explicar ciertos aspectos de la adición electrófila a los alquenos. En la sección precedente se consideraron los epóxidos, aislables aunque reactivos, como ejemplos de anillos de tres miembros formados por la adición de oxígeno a un doble enlace carbono-carbono. En esta sección se verá cómo la adición electrófila de un carbeno al doble enlace forma fácilmente un anillo carbocíclico estable de tres miembros —un ciclopropano.

Un carbeno es un intermedio altamente reactivo con un *átomo de carbono dicoordinado* (sec. 6-5*B*). Los carbenos poseen sólo seis electrones y son electrófilos a causa de su deficiencia electrónica. El carbeno más simple se denomina metileno.

Metileno

Los carbenos pueden prepararse por varios métodos; la 1,1-eliminación (capítulo 10) de ciertos halogenoalcanos mediante una base fuerte conduce a halogenocarbenos.



Cloroformo (Triclorometano) **Diclorocarbeno**

$$\underset{\substack{\textbf{Cloruro de metileno}\\(\text{Diclorometano})}}{H_2CCl_2} + n\text{-}C_4H_9Li \xrightarrow{\textbf{Hexano}} \underset{\textbf{Clorocarbeno}}{:CHCl}$$

La fotólisis (cap. 21) de compuestos diazo es otra forma de generar carbenos.

$$\underset{\textbf{Diazometano}}{CH_2N_2} \xrightarrow{h\nu} \underset{\textbf{Metileno}}{:CH_2} + N_2$$

Una de las aproximaciones a la química de los carbenos de más utilidad sintética no implica un carbeno real. Cuando el yoduro de metileno (diyodometano) reacciona con zinc metálico activado, se forma un compuesto organometálico. Este material reacciona con alquenos para formar ciclopropanos como si fuese un carbeno. El reactivo se denomina *un carbenoide*.

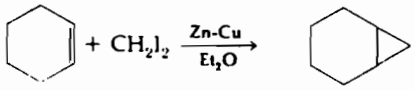
$$\underset{\substack{\textbf{Yoduro de metileno}\\(\text{Diyodometano})}}{CH_2I_2} + Zn \xrightarrow{Cu \text{ o } Ag} \underset{\textit{Carbenoide}}{CH_2ZnI_2}$$

PROBLEMA 11-26

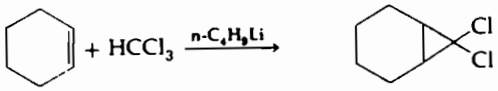
a Proponga un mecanismo para la formación de clorocarbeno a partir de cloruro de metileno y butil-litio.

b El diclorocarbeno se obtiene convenientemente por descomposición térmica del tricloroacetato sódico. Sugiera un mecanismo para la reacción.

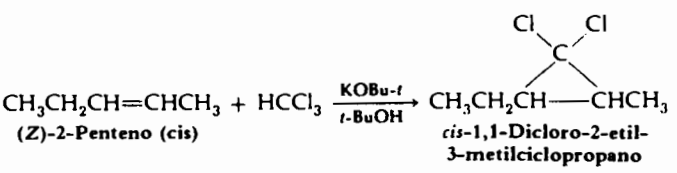
Los carbenos y carbenoides se adicionan generalmente a los alquenos con estereoespecificidad sin. Los rendimientos son variables, y la formación de productos secundarios puede ser un problema a causa de la naturaleza altamente reactiva del carbeno. De cualquier manera, el método es sintéticamente importante dado que se dispone de pocos métodos alternativos para la formación de ciclopropanos.



Norcarano
(Biciclo [4.1.0]heptano)
61 %



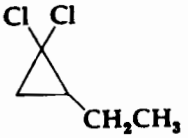
7,7-Dicloronorcarano
(7,7-Diclorobiciclo[4.1.0]heptano)
91 %

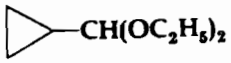


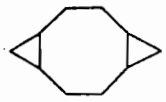
(*Z*)-2-Penteno (cis) — ***cis*-1,1-Dicloro-2-etil-3-metilciclopropano**

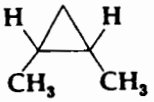
PROBLEMA 11-27

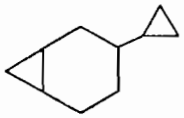
Escriba las ecuaciones químicas para la preparación de cada uno de los siguientes compuestos mediante la reacción entre un carbeno o carbenoide y un alqueno.

a 

b 

c 

d 

e 

G. Adición de alquenos y alcanos

Los alquenos y los alcanos pueden adicionarse a un doble enlace carbono-carbono bajo las condiciones ácidas favorables para una reacción electrófila. (Las adiciones radicalarias relacionadas se comentan en el capítulo 18.) Estas reacciones son de gran importancia industrial, pero raramente resultan de interés sintético en el laboratorio.

La adición de una molécula de alqueno a otra molécula del mismo alqueno o de otro diferente es el primer paso de muchas reacciones de *polimerización* (capítulo 20). Cuando sólo reaccionan dos moléculas, el proceso se denomina *dimerización;* tres moléculas dan lugar a *trimerización;* y así sucesivamente.

$$2(CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{[H^+]} (CH_3)_3CCH{=}C(CH_3)_2 + [H^+] \xrightarrow{(CH_3)_2C=CH_2}$$

Isobutileno (2-Metilpropeno)

2,4,4-Trimetil-2-penteno (*Dímero*)

$$(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_2CH{=}C(CH_3)_2$$

2,4,4,6,6-Pentametil-2-hepteno (*Trímero*)

El proceso, conocido como *polimerización catiónica,* es catalizado por ácido sulfúrico, ácido fosfórico o por un ácido de Lewis tal como el tricloruro de aluminio o el trifluoruro de boro. Una molécula del alqueno reacciona con el catalizador para formar un carbocatión intermedio. El carbocatión deficiente en electrones (electrófilo) se adiciona entonces a otra molécula de alqueno. La secuencia finaliza cuando se pierde un protón (eliminación) para generar un nuevo alqueno.

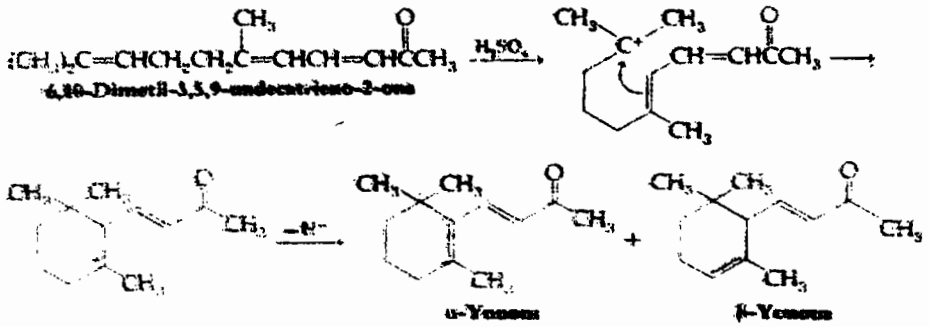
$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + H^+ \longrightarrow (CH_3)_3C^+$$

$$(CH_3)_3C^+ + CH_2{=}C(CH_3)_2 \longrightarrow (CH_3)_3CCH_2C^+(CH_3)_2 \xrightarrow{(CH_3)_2C=CH_2}$$

$$(CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_2\overset{H}{C}H{-}C^+(CH_3)_2 \longrightarrow (CH_3)_3CCH_2C(CH_3)_2CH{=}C(CH_3)_2 + H^+$$

PROBLEMA 11-28 **Justifique la observación experimental de que el etileno experimenta la polimerización catiónica muy lentamente.**

La ciclación es una de las aplicaciones de laboratorio de la adición de alquenos a alquenos. El proceso intramolecular tiene una entropía más favorable (sección 7-3A) que la dimerización, y ha sido utilizado en la síntesis de muchos productos naturales.



La *alquilación* de alquenos está relacionada con la dimerización, pero implica la adición de una molécula de alcano a una molécula de alqueno. Suele emplearse como catalizador un ácido de Lewis en presencia de un ácido prótico fuerte. La reacción se utiliza en la industria petroquímica para producir alcanos de cadena ramificada a partir de alquenos más pequeños. Los alcanos ramificados tienen un octanaje mayor que los alcanos lineales y se mezclan con la gasolina para mejorar sus características.

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + (CH_3)_3CH \xrightarrow[25°]{AlCl_3/HF} (CH_3)_2CHCH_2C(CH_3)_3$$

Isobutileno **Isobutano** **2,2,4-Trimetilpentano** (Isooctano)

Un mecanismo razonable para esta reacción de alquilación implica adición al alqueno de un carbocatión derivado del alcano. A diferencia con la reacción de polimerización, el nuevo carbocatión extrae un hidruro de otra molécula de alcano en vez de adicionarse a una nueva molécula de alqueno. La adición se detiene, entonces, con la formación de un dímero suministrando al mismo tiempo un carbocatión para iniciar otra reacción de adición. La secuencia se inicia usualmente mediante la reacción del catalizador ácido con el alqueno o con cualquier otra fuente de carbocationes.

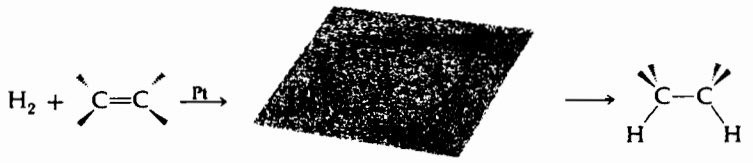
$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + HF \rightleftharpoons (CH_3)_3\overset{+}{C}\ F^- \qquad \text{Iniciación}$$

$$(CH_3)_2C{=}CH_2 + \overset{+}{C}(CH_3)_3 \longrightarrow (CH_3)_2\overset{+}{C}CH_2C(CH_3)_3$$

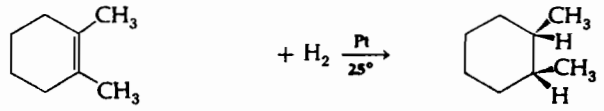
$$(CH_3)_2\overset{+}{C}CH_2C(CH_3)_3 + H{-}C(CH_3)_3 \longrightarrow (CH_3)_2CHCH_2C(CH_3)_3 + (CH_3)_3\overset{+}{C}$$

H. Hidrogenación

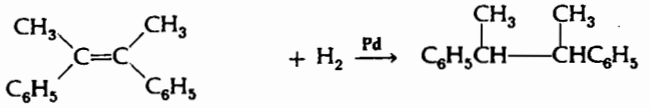
La *hidrogenación catalítica* (reducción) de un enlace múltiple carbono-carbono es un proceso sintético útil. El hidrógeno se adiciona a prácticamente todos los enlaces insaturados en presencia de catalizadores metálicos tales como platino, paladio, rodio, rutenio y níquel. El hidrógeno y el alqueno se asocian primero con la superficie del catalizador y seguidamente el hidrógeno es transferido a los carbonos insaturados de la molécula orgánica. La hidrogenación transcurre con estereoespecificidad *sin*.



Hidrógeno y alqueno complejados en la superficie del catalizador



***(Z)*-1,2-Dimetilciclohexeno (cis)** ***cis*-1,2-Dimetilciclohexano**



***(Z)*-1,2-Dimetilestilbeno (cis)** ***meso*-2,3-Difenilbutano**

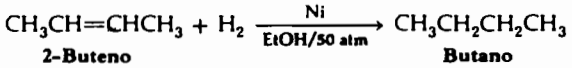
La reacción se lleva a cabo generalmente en el laboratorio preparando el catalizador en forma finamente dividida en presencia de gas hidrógeno y en un disolvente tal como ácido acético o alcohol. Se utiliza un sistema cerrado provisto de un sistema para medir el volumen de gas (generalmente una bureta de gases).

El compuesto a hidrogenar se adiciona y se sigue el cambio en el volumen de gas. Cada equivalente-mol de hidrógeno consumido es fácilmente detectado. Una hidrogenación cuantitativa de este tipo se utiliza para determinar el número de enlaces reducibles durante la elucidación estructural. A menudo es posible la realización de reducciones selectivas, cuando existe en la molécula más de un enlace múltiple, deteniendo la reacción cuando se ha adicionado la cantidad deseada de hidrógeno.

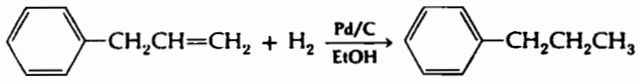
PROBLEMA 11-29 **Un ácido carboxílico ópticamente activo *A*($C_5H_6O_2$) consume un equivalente-mol de hidrógeno durante la hidrogenación catalítica, produciendo un ácido *B* ($C_5H_8O_2$) ópticamente inactivo. Sugiera estructuras para *A* y *B*.**

Los dobles y triples enlaces aislados son los que se reducen con mayor facilidad. Los alquenos conjugados y los sistemas aromáticos son más difíciles de hidrogenar. Los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas se reducen muy lenta-

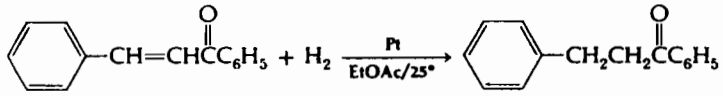
mente en presencia de catalizadores de paladio o platino, y los derivados de los ácidos carboxílicos reaccionan sólo a altas temperaturas.



2-Buteno **Butano**

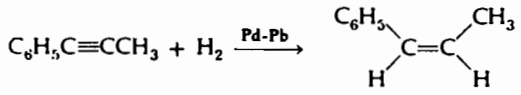


3-Fenilpropeno **1-Fenilpropano**
(Propilbenceno)



1,3-Difenil-2-propenona **1,3-Difenil-1-propanona**
95 %

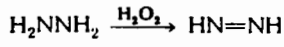
Los triples enlaces carbono-carbono se hidrogenan generalmente más rápidamente que los dobles enlaces. A menudo es posible modificar los catalizadores de hidrogenación para permitir la formación de un alqueno sin que tenga lugar posterior reducción a alcano. Los catalizadores de platino o paladio se desactivan parcialmente con sales de plomo, para que sólo tenga lugar un paso de reducción.



1-Fenilpropino **(*Z*)-1-Fenilpropeno (cis)**

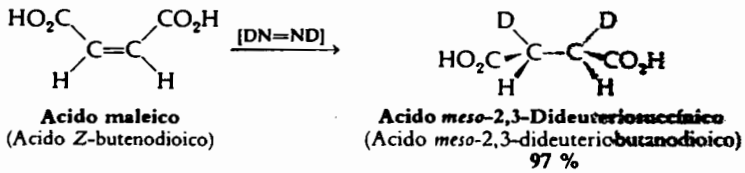
PROBLEMA 11-30 **El tetrametilplomo y el tetraetilplomo se han adicionado durante muchos años a la gasolina para automóviles, como método para incrementar su octanaje y optimizar el funcionamiento de los motores. En 1977 se instalaron en los nuevos automóviles tubos de escape catalíticos conteniendo platino y paladio para reducir la contaminación atmosférica ¿Por qué no se utiliza gasolina tratada con plomo en estos automóviles? ¿Qué modificaciones podrían efectuarse en los componentes de la gasolina para mantener sus buenas características sin necesidad de tratarla con plomo?**

Un interesante compuesto utilizado a menudo para la hidrogenación de enlaces múltiples carbono-carbono es la *diimida*, un compuesto inestable que se forma por oxidación de la hidrazina o de sus derivados. La diimida se genera en la mezcla de reacción a medida que se necesita.



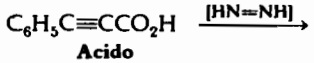
Hidrazina **Diimida**

La reducción de los alquenos no sustituidos tiene lugar con máxima facilidad. Se utilizó diimida deuterada para demostrar que la adición de hidrógeno transcurre por un camino estereoquímico sin.

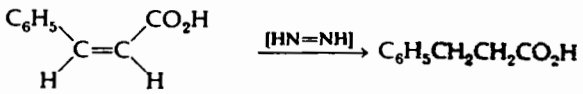


Acido maleico
(Acido *Z*-butenodioico)

Acido *meso*-2,3-Dideuteriosuccínico
(Acido *meso*-2,3-dideuteriobutanodioico)
97 %



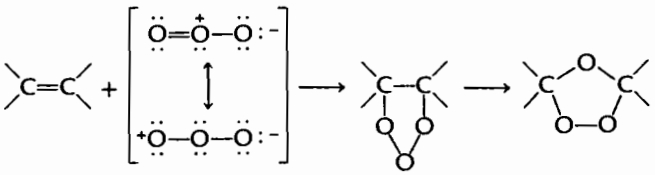
Acido
3-fenilpropinoico



Acido
Z*-3-Fenilpropenoico** ***(cis) **Acido**
3-fenilpropanoico

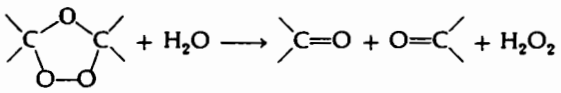
I. Ozonólisis

El ozono se adiciona a los alquenos para formar molozónidos, los cuales se transponen rápidamente a ozónidos.



Ozono **Molozónido** **Ozónido**

Los ozónidos en general no se aíslan, dado que son explosivos. La utilidad de la reacción es como técnica para la degradación de alquenos. Cuando se adiciona agua al ozónido, tiene lugar la ruptura del mismo, formándose dos grupos carbonilo. La secuencia global de reacción, denominada *ozonólisis*, tiene como resultado la ruptura del alqueno por el doble enlace. (En la sección 10-7*A* se vio cómo el peryodato y el tetraacetato de plomo rompen los 1,2-dioles para dar compuestos carbonílicos y, por tanto, constituyen métodos indirectos para romper los dobles enlaces carbono-carbono.)



El ozono se genera a partir de oxígeno, pasando una descarga eléctrica a través de aire. La corriente de aire enriquecida en ozono se hace luego burbujear a través de una solución del alqueno. La subsiguiente hidrólisis se lleva a cabo usualmente en presencia de cinc metálico para mantener condiciones reductoras y evitar la oxidación de los compuestos carbonílicos resultantes.



$$\xrightarrow[2)\ Zn/HOAc/H_2O]{1)\ O_3/CH_2Cl_2} OHC(CH_2)_4CHO$$

Ciclohexeno **Hexanodial**

La ozonólisis fue una técnica importante para la elucidación estructural hasta que las técnicas espectroscópicas fueron fácilmente asequibles a los químicos orgánicos. Los fragmentos carbonílicos más pequeños que se formaban en la degradación eran identificados y después recombinados conceptualmente, como en un rompecabezas.

Consideremos, como ejemplo, una molécula de fórmula C_6H_{12}. El consumo de 1 mol de hidrógeno en la hidrogenación catalítica (sec. 11-3*H*) junto con tests positivos del permanganato (sec. 11-3*E*) y del bromo (sec. 11-3*A*) muestran que el índice de deficiencia de hidrógeno calculado corresponde a un doble enlace y no a una estructura cíclica. La ozonólisis reductora produce cantidades iguales de dos compuestos, ambos con la fórmula C_3H_6O. Los dos muestran ser compuestos carbonílicos, y un test de Tollens (sec. 15-2*C*) demuestra que sólo uno es un aldehído. En este punto, sus estructuras ya son evidentes y la formación de sus correspondientes 2,4-dinitrofenilhidrazonas confirma que se trata de acetona y propionaldehído. El compuesto original es identificado fácilmente como 2-metil-2-penteno.

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O/Zn]{1)\ O_3} (CH_3)_2C{=}O + \begin{matrix} O \\ \| \\ H \end{matrix}\!\!>\!CCH_2CH_3$$

2-Metil-2-penteno **Acetona** **Propionaldehído** (Propanol)

PROBLEMA 11-31 **Escriba *todas* las reacciones consideradas en la anterior elucidación estructural del compuesto C_6H_{12}.**

PROBLEMA 11-32 **Escriba la ecuación química incluyendo la estructura del producto principal para cada una de las siguientes reacciones:**

a **1-Metilciclohexeno + HBr (en la oscuridad)**
b **1-Metilciclohexeno + HOBr**
c **2-Metil-2-buteno + HBr (en presencia de peróxidos)**
d **Ciclopenteno + Br_2 (en CCl_4)**
e **Propeno + H_2O (en H_2SO_4)**
f **Propeno + CF_3CO_3H (un perácido)**
g **1-Metilciclohexeno + diborano, luego H_2O_2/OH^-**
h **1,2-Dimetilciclobuteno + H_2/Pt**
i **1-Metilciclopenteno + O_3 (oxidación posterior con H_2O_2)**
j **1,3-Difenilpropino + disiamilborano (tratamiento posterior con HOAc)**
k **1-Metilciclopenteno + $HCCl_3$ + KOBu-*t***

La ozonólisis tiene incluso una limitada aplicación industrial para proveer materias primas utilizadas en la síntesis de ciertos polímeros. El ácido oleico se obtiene de las grasas y aceites naturales (sec. 8-3C). La ozonólisis del ácido oleico en condiciones oxidantes produce los ácidos azelaico y pelargónico, utilizados en síntesis subsiguientes.

$$\underset{\text{Acido oleico}}{CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2H} \xrightarrow{O_3} \underset{\substack{\text{Acido azelaico}\\(\text{Acido nonanodioico})}}{HO_2C(CH_2)_7CO_2H} + \underset{\substack{\text{Acido pelargónico}\\(\text{Acido nonanoico})}}{CH_3(CH_2)_7CO_2H}$$

PROBLEMA 11-33

El compuesto *A* tiene un peso molecular de 56 y una fórmula empírica CH_2.

a Dibuje todas las estructuras posibles para *A*

b *A* consume un solo mol de hidrógeno por hidrogenación catalítica a 25°. ¿Cuáles de las posibles estructuras son compatibles con este resultado?

c La ozonólisis reductora de *A* proporciona iguales cantidades de formaldehído y propionaldehído. ¿Cuál es la estructura del compuesto *A*?

PROBLEMA 11-34

El compuesto *A*($C_{10}H_{16}$) consume dos moles de hidrógeno por hidrogenación catalítica. Su ozonólisis conduce a dos dicetonas, *B*($C_6H_{10}O_2$) y *C* ($C_4H_6O_2$). Proponga una o más estructuras razonables para *A*.

J. Alquenos y alquinos como materias primas petroquímicas

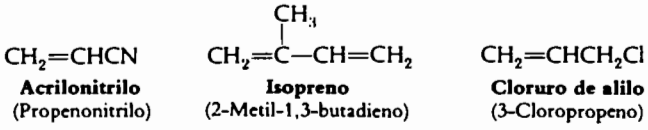
En este punto ya estamos familiarizados con la diversidad de reacciones asociadas a los enlaces múltiples carbono-carbono. Es también importante darse cuenta de que los alquenos y alquinos de bajo peso molecular son los productos de partida de la mayor parte de procesos industriales en gran escala. Son las materias primas de la industria química.

El etileno es actualmente la materia prima más importante utilizada en abastecimiento de procesos industriales. Se prepara principalmente por craqueo térmico o catalítico de alcanos obtenidos del gas natural o del petróleo. El craqueo es un proceso a alta temperatura (700-900°) que tiene lugar principalmente a través de varios mecanismos radicalarios (cap. 18). En años recientes, los métodos catalíticos han permitido que estos procesos se realicen a temperaturas más bajas y con mejor eficiencia y control.

Cerca del 45 por 100 de la producción mundial de etileno se utiliza en la manufactura del polímero polietileno (cap. 20). Las síntesis de óxido de etileno, cloruro de vinilo, etanol y estireno justifican otro 50 por 100 del etileno consumido. Con la excepción del uso del etanol como disolvente, estos últimos compues-

tos se emplean principalmente como materias primas para la producción de otros productos, principalmente polímeros.

El propileno acompaña al etileno en la secuencia de craqueo. La hidratación del propileno para producir alcohol isopropílico (sec. 11-3*C*) fue uno de los primeros procesos petroquímicos comerciales. Polipropileno (cap. 20), acrilonitrilo, isopreno y cloruro de alilo son algunos de los importantes productos industriales que derivan del propileno.

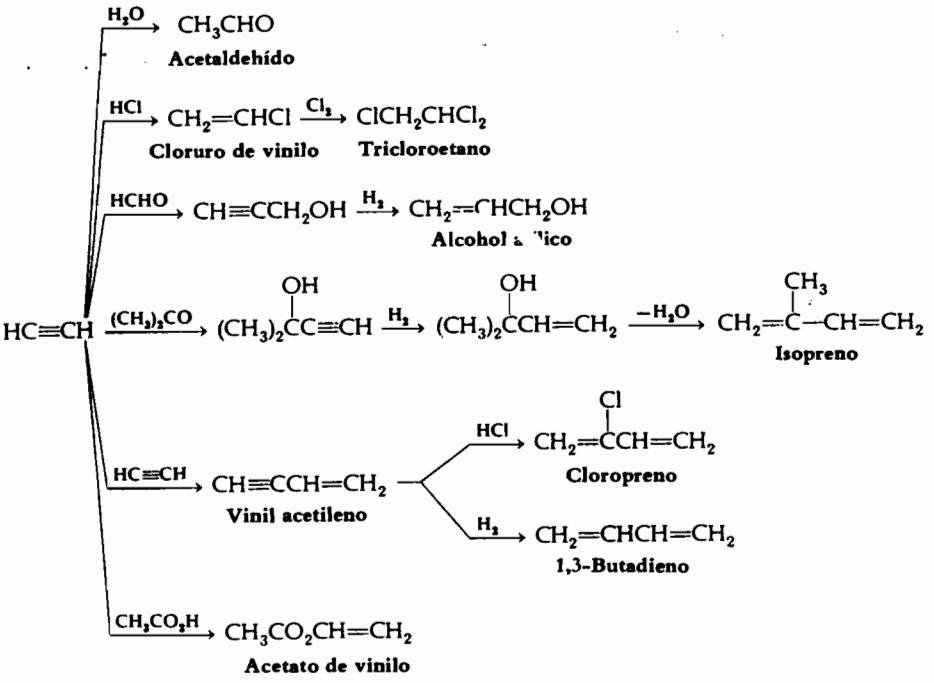


El acetileno podría ser muy bien el más versátil de los reactivos petroquímicos. La adición de una amplia gama de reactivos al triple enlace proporciona toda una variedad de materias primas secundarias (fig. 11-1).

La mayoría del acetileno se obtiene actualmente por craqueo de hidrocarburos a muy elevada temperatura (1.200°). A medida que las reservas mundiales de petróleo disminuyan, la producción de acetileno a partir del carburo cálcico (obtenido a partir del carbón; sección 10-6) puede llegar a ser importante. Si la hidrogenación parcial del acetileno para producir etileno (sec. 11-3*H*) llegara a hacerse económicamente favorable, podrían utilizarse las ventajas de estas dos importantes materias primas.

FIGURA 11-1

Algunos usos industriales importantes del acetileno.

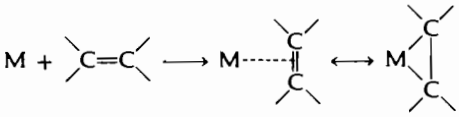


11-4 COMPUESTOS ORGANOMETALICOS DE LOS METALES DE TRANSICION

El estudio de los complejos de los compuestos orgánicos con metales de transición constituye una de las áreas de la química orgánica de crecimiento más rápido. Dicha área se encuentra en la frontera entre lo orgánico y lo inorgánico y aporta una variedad de nuevos conceptos y reacciones aplicables a la síntesis orgánica. La investigación en este campo es de una particular importancia económica dado que un gran número de procesos industriales son catalizados por complejos de metales de transición. Muchos de estos complejos se originan de las reacciones entre alquenos y compuestos de metales de transición.

A. Compuestos organometálicos alqueno-metal de transición

Los metales de transición poseen orbitales desocupados capaces de aceptar electrones y pueden considerarse como ácidos de Lewis. Los enlaces π de los alquenos pueden aportar estos electrones. A menudo se habla de los alquenos simples como ligandos de dos electrones frente a los metales de transición, dado que los dos electrones del enlace π constituyen el medio principal de coordinación con el átomo metálico. Aunque esta es una visión simplificada de los complejos organometálicos de los metales de transición, constituye un modelo para la descripción de algo de la química de estos materiales.

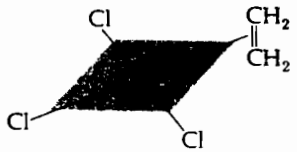


Los complejos platino-alqueno se encuentran entre los compuestos organometálicos conocidos desde más antiguo. La *sal de Zeise*, un sólido amarillo obtenido cuando se hace burbujear etileno a través de una solución acuosa de tetracloroplatinato potásico, fue descrita en 1827.

$$CH_2{=}CH_2 + K_2PtCl_4 \longrightarrow [Pt(CH_2CH_2)Cl_3]^-Cl^- \, 2\,K^+$$

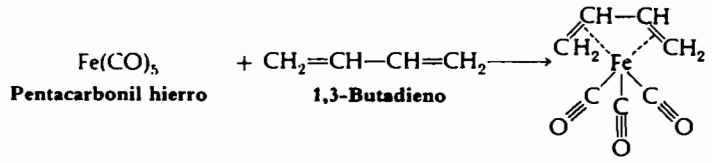
Sal de Zeise

La sal de Zeise tiene una estructura en la que el enlace platino-alqueno se encuentra en un plano que contiene los tres enlaces platino-cloro, con el etileno perpendicular a este plano. Se dice que el platino forma un *complejo plano cuadrado* con sus cuatro ligandos.



El etileno se combina con muchos de los metales de transición, si bien los complejos son a menudo térmicamente inestables y sensibles al aire.

Algunos de los complejos de alquenos que intervienen en la catálisis por metales de transición contienen monóxido de carbono al menos como uno de los ligandos del metal. Estos complejos pueden prepararse a partir de un carbonilo metálico y un alqueno. Por ejemplo, cuando se mezcla 1,3-butadieno con pentacarbonil hierro se forma un complejo de tricarbonil hierro y butadieno. Los cuatro electrones π del butadieno reemplazan dos ligandos monóxido de carbono sobre el hierro. El análisis estructural muestra que los cuatro átomos de carbono del butadieno son equidistantes del hierro



Se conocen también compuestos con enlaces σ entre el metal de transición y grupos alquilo. Algunos ejemplos son: tetrabencilzirconio, pentacarbonil metilmanganeso y dicloruro de trineopentiltantalio.

$Zn(CH_2C_6H_5)_4$	$CH_3Mn(CO)_5$	$[(CH_3)_3CCH_2]_3TaCl_2$
Tetrabencil zirconio	**Pentacarbonil metilmanganeso**	**Dicloruro de trineopentiltantalio**

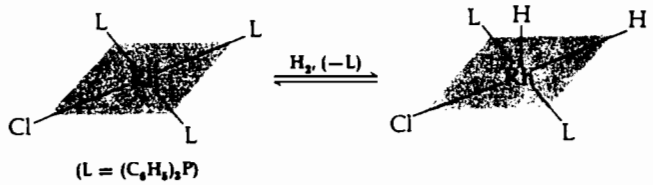
Una observación experimental importante fue que muchos compuestos de metales de transición con enlaces σ metal-carbono son muy inestables cuando el grupo alquilo tiene un átomo de hidrógeno en β respecto al metal. La transferencia del átomo de hidrógeno en β al metal conduce a la ruptura del enlace σ con eliminación del ligando alquilo en forma de alqueno. Pronto se verá, no obstante, que el proceso inverso, es decir, la conversión de un complejo π en un complejo σ, constituye uno de los mecanismos importantes de catálisis.

B. Catálisis homogénea

Ya se han comentado algunos ejemplos de catálisis por metales de transición. La hidrogenación catalítica (sec. 11-3*H*) es un ejemplo importante desde el punto de vista sintético en el cual la reacción tiene lugar en la superficie de un metal insoluble. Dado que se trata de un proceso *heterogéneo*, las estructuras de la *catálisis homogénea* ha permitido la investigación en detalle del proceso catalítico. Los datos mecanísticos derivados de las reacciones homogéneas se han utilizado como modelos para la comprensión de los procesos heterogéneos. Consideremos el importante *catalizador de Wilkinson* para la hidrogenación homogénea. (Wilkinson y Fischer compartieron el premio Nobel en 1973 por sus trabajos en la química organometálica de los metales de transición.)

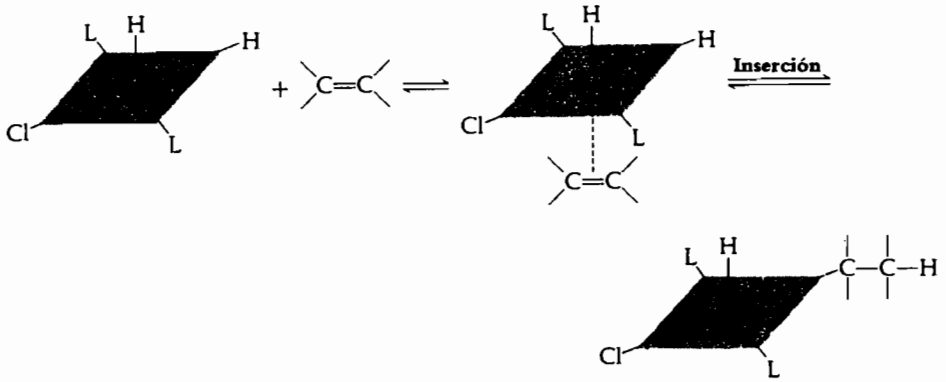
El catalizador de Wilkinson es un complejo tetracoordinado de rodio con ligandos trifenilfosfina y cloro sobre el metal. La presencia de puntos de coordinación vacantes sobre el metal es clave para la actividad catalítica. La adición de una molécula de hidrógeno al complejo y la pérdida de uno de los ligandos trifenilfosfina da lugar al catalizador de hidrogenación activo: un complejo de rodio pentacoordinado. La formación de dos enlaces metal-hidrógeno aporta la energía necesaria para romper el enlace σ de una molécula de hidrógeno. La

adición de una molécula neutra a los puntos de coordinación vacantes de un complejo de un metal de transición se denomina *adición oxidativa*. En este caso, el rodio cambia su estado de oxidación de + 1 a +3.

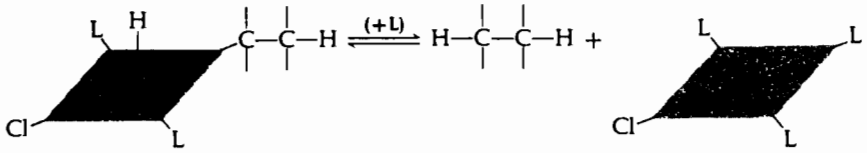


(L = $(C_6H_5)_3P$)

La formación de un complejo π entre el alqueno y el catalizador activo conduce a un intermedio con rodio hexacoordinado. Una transposición subsiguiente con transferencia de un átomo de hidrógeno produce un complejo σ alquil-rodio. Este paso se denomina a menudo un proceso de *inserción*, dado que el alqueno se inserta en el enlace σ metal-hidrógeno. Muchos procesos catalíticos implican la inserción del ligando sustrato en un enlace σ metal-carbono.



El paso final de la secuencia catalítica consiste en la pérdida del producto, un alcano, al mismo tiempo que se regenera el catalizador. Este último paso, la pérdida de una molécula neutra a partir de un complejo de un metal de transición con reducción del metal, se denomina una *eliminación reductiva*.



C. Aplicaciones industriales de la catálisis

Algunos de los métodos más selectivos para la introducción de funciones oxigenadas en alquenos son los que implican la inserción de monóxido de carbono catalizada por metales de transición. La mayoría de estos procesos se cree que implican intermedios carbonil metálicos como catalizadores. En la *hidroformilación* de alquenos (el *proceso oxo*) un catalizador de cobalto promueve la adición de

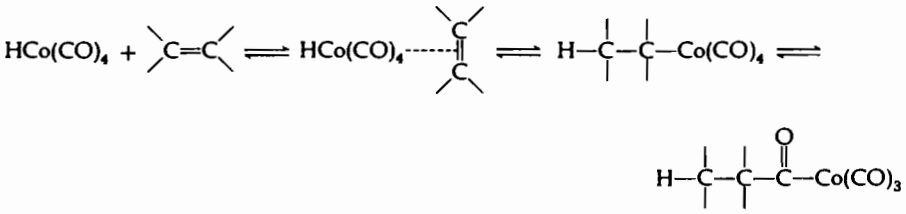
monóxido de carbono e hidrógeno al doble enlace carbono-carbono. Se obtienen aldehídos con un carbono adicional.

$$CH_3CH{=}CH_2 + CO + H_2 \xrightarrow[100\text{–}180^\circ/100\text{–}300\ atm]{Co_2(CO)_8} CH_3CH_2CH_2CHO + (CH_3)_2CHCHO$$

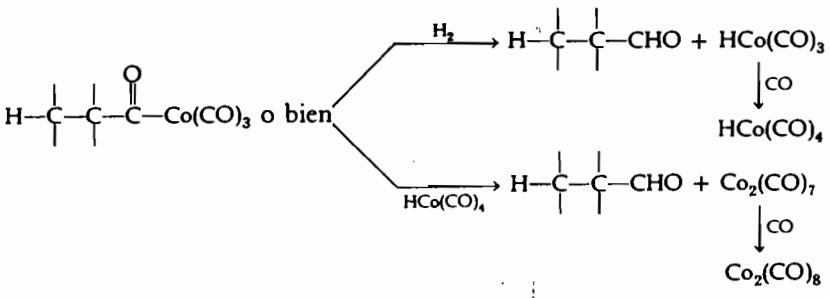
El catalizador activo es el hidruro de tetracarbonilcobalto formado durante la reacción por adición de hidrógeno al octacarbonil dicobalto.

$$\underset{\substack{\text{Octacarbonil}\\\text{dicobalto}}}{Co_2(CO)_8} + H_2 \rightleftharpoons \underset{\substack{\text{Hidruro de}\\\text{tetracarbonilcobalto}}}{2\,HCo(CO)_4}$$

Se cree que la hidroformilación implica la formación de un complejo π catalizador-alqueno seguida por la inserción del alqueno en el enlace σ metal-hidrógeno. Un ligando monóxido de carbono se inserta entonces en el enlace metal-alquino para dar un complejo acilcobalto.



La etapa final de la secuencia, como en muchos otros procesos catalizados por metales de transición, aún no está satisfactoriamente explicada. Dos alternativas mecanísticas actualmente consideradas son la adición oxidativa de hidrógeno seguida de eliminación reductiva o la reducción directa por el hidruro de tetracarbonilcobalto.



Algunos catalizadores modificados para la hidroformilación contienen trifenilfosfina en lugar de dos ligandos monóxido de carbono sobre el cobalto $[(C_6H_5)_3P]_2\ Co(CO)_6$, o están constituidos por un complejo de rodio relacionado con el catalizador de hidrogenación de Wilkinson, mencionado anteriormente. Estos catalizadores permiten realizar la reacción a presiones inferiores (10-20 atm). El catalizador modificado de cobalto es también un mejor catalizador de hidrogenación que el carbonil cobalto no sustituido, de manera que los productos mayoritarios de la reacción son alcoholes en vez de aldehídos. En cualquier caso, el nuevo átomo de carbono se introduce en el extremo del alqueno original, para

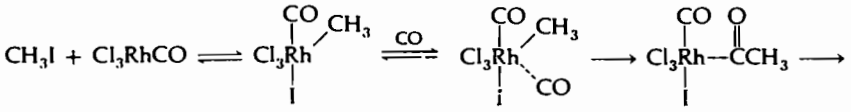
dar aldehídos o alcoholes terminales. La secuencia podría considerarse como una adición anti-Markownikoff de hidrógeno y metal al doble enlace del alqueno.

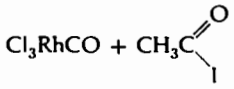
Una reacción de inserción de carbonilo relacionada constituye la base para la preparación de ácido acético a partir de metanol catalizada por rodio. La reacción global es:

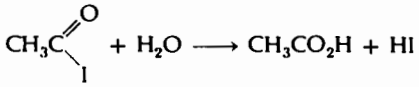
$$CH_3OH + CO \xrightarrow[175°/13\text{-}20\ atm]{RhCl_3/HI} CH_3CO_2H$$

La reacción implica la adición de yodometano, formado a partir de metanol y yoduro de hidrógeno, al catalizador activo, tricloruro de carbonil rodio

$$CH_3OH + HI \rightleftharpoons CH_3I + H_2O$$



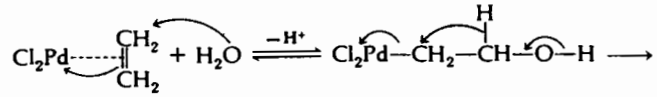


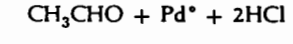


La oxidación de alquenos catalizada por paladio es conocida como *proceso Wacker* y constituye actualmente la principal fuente de acetaldehído.

$$CH_2{=}CH_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow[CuCl_2]{PdCl_2/H_2O} CH_3CHO$$

Se cree que la reacción transcurre a través de un complejo de cloruro de paladio con el alqueno. El complejo adiciona agua, formándose un enlace σ metal-carbono y perdiéndose un protón. El paso final de la reacción se explica mediante una migración de hidruro y liberación de paladio metálico





El cloruro cúprico y el oxígeno ejercen la función de reoxidar el paladio para la continuación del ciclo catalítico.

$$Pd^\circ + 2\,CuCl_2 \longrightarrow PdCl_2 + 2\,CuCl$$

$$2\,CuCl + \tfrac{1}{2}\,O_2 + 2\,HCl \longrightarrow 2\,CuCl_2 + H_2O$$

El proceso Fischer-Tropsch, si bien no es actualmente de uso general, tiene interés histórico, ya que constituyó la fuente principal de combustible para Alemania durante la segunda guerra mundial. Este proceso implica la reacción a alta temperatura de hidrógeno y monóxido de carbono sobre un catalizador de

cobalto para producir mezclas de hidrocarburos aptas para la preparación de gasolina y combustible diésel.

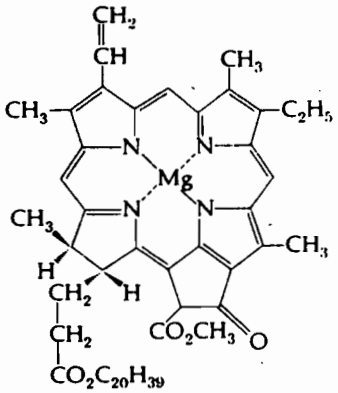
$$CO + H_2 \xrightarrow[300°]{Co} C_5{-}C_{11} \text{ Hidrocarburos + Otros productos}$$

Dado que la mezcla de monóxido de carbono e hidrógeno requerida (denominada a menudo *gas de agua* o *gas de síntesis*) puede obtenerse por tratamiento de coque con vapor de agua a alta temperatura, el método proporciona una fuente de combustibles hidrocarbonados sin utilizar materias primas basadas en el petróleo. Existe actualmente un gran interés por desarrollar catalizadores que hagan económicamente práctico el proceso Fischer-Tropsch.

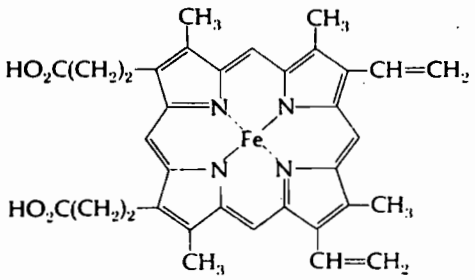
Encontraremos más ejemplos de reacciones orgánicas catalizadas por metales de transición en los capítulos subsiguientes. De éstas, las más importantes económicamente son las polimerizaciones de alquenos por catalizadores de Ziegler-Natta, tratadas en el capítulo 20.

D. Metaloporfirinas

Las metaloporfirinas son un grupo de compuestos biológicamente importantes en los que un metal de transición se encuentra complejado con un anillo de porfirina. El *hemo*, el pigmento no proteico rojo de la *hemoglobina* y la *mioglobina*, es una metaloporfirina que contiene hierro. La clorofila, el pigmento verde de las plantas, es una metaloporfirina que contiene magnesio.

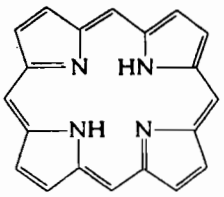


Clorofila



Hemo

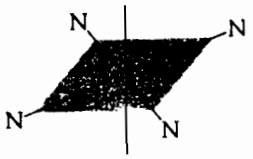
La estructura básica de las *porfirinas* es la *porfina*, un compuesto cíclico en el que cuatro anillos de pirrol (sec. 13-9) se encuentran interconectados por puentes metino.



Porfina

Las porfirinas difieren entre sí en los grupos sustituyentes de los anillos pirrólicos, así como en el metal con el que están complejadas. La estructura del hemo es la de una *protoporfirina* y es típica de la porción no proteica de muchas proteínas que contienen hierro y que se encuentran en animales. Las protoporfirinas poseen cuatro sustituyentes metilo, dos vinilos y dos ácidos propanoicos. Sus complejos con hierro, magnesio, cobalto, cinc, níquel y cobre han sido aislados de fuentes naturales.

El átomo metálico se mantiene en el centro de una porfirina por coordinación con los cuatro nitrógenos pirrólicos. La geometría es la de un complejo plano cuadrado. Un quinto y un sexto puntos potenciales de coordinación para el hierro se encuentran situados por encima y por debajo del plano del anillo de porfirina.

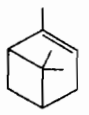


El aminoácido histidina de una cadena peptídica (cap. 16) es el quinto ligando en la mioglobina y la hemoglobina. Cuando el sexto punto de coordinación del hierro está desocupado, las proteínas se conocen como *desoximioglobina* y *desoxihemoglobina*. La función de transferencia de oxígeno de estas proteínas implica la coordinación reversible de una molécula de oxígeno al sexto punto de coordinación. El monóxido de carbono es un veneno a causa de que se une fuertemente como sexto ligando e inhibe la coordinación del oxígeno a la proteína.

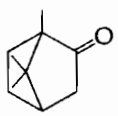
11-5 TERPENOS

Las sustancias volátiles que confieren a las plantas y flores una gran parte de su fragancia son miembros de una clase de compuestos denominados *terpenos*. El olor de un bosque de coníferas en un día cálido de verano se debe parcialmente a los terpenos originados de los pinos. De hecho, el nombre «terpeno» deriva de los compuestos aislados de la trementina, un líquido volátil obtenido de los pinos.

Los terpenos son conocidos desde la antigüedad. Fueron usados, y continúan usándose, como medicinas y fragancias. Estos hidrocarburos insolubles en agua, denominados a menudo aceites esenciales, se obtienen como destilado cuando se calientan partes de plantas. El alcanfor del árbol del alcanfor y el α-pineno del pino se encuentran entre los monoterpenos comercialmente importantes.



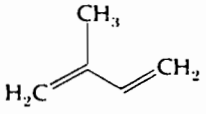
α-Pineno
(Pino)



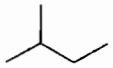
Alcanfor
(Arbol del alcanfor)

A. La regla del isopreno

A principios del siglo XX, Ruzicka observó la presencia de una unidad estructural común a los terpenos. La organización de grupos de cinco átomos de carbono dentro de cada compuesto pudo relacionarse con la molécula de isopreno.



Isopreno

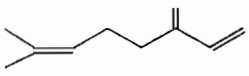


Unidad estructural de isopreno

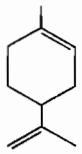
Los terpenos más simples, los *monoterpenos*, son compuestos C_{10} constituidos por dos unidades de isopreno. Los *sesquiterpenos* son compuestos C_{15} y tienen tres unidades isoprénicas. Los *diterpenos*, *triterpenos* y *tetraterpenos* poseen estructuras que son múltiplos del esqueleto de 10 átomos de carbono de los monoterpenos.

Clase	Número de átomos de carbono	Número de unidades de isopreno
Monoterpeno	10	2
Sesquiterpeno	15	3
Diterpeno	20	4
Triterpeno	30	6
Tetraterpeno	40	8

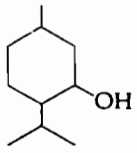
Los terpenos pueden existir tanto como estructuras de cadena abierta como cíclicas o como combinaciones de ambas. Algunos terpenos contienen sólo átomos de carbono e hidrógeno; otros contienen también oxígeno.



Mirceno
(Fruto del laurel)



Limoneno
(Cítricos)

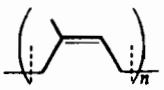


Mentol
(Menta)

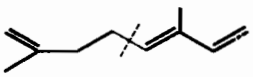
Las unidades de isopreno se hallan organizadas normalmente en una secuencia «cabeza-a-cola» en la molécula del terpeno. Así, el extremo ramificado de una unidad isoprénica está conectada al extremo no ramificado de otra. La secuencia cabeza-a-cola es suficientemente consistente para utilizarse como base para la asignación estructural en química de terpenos.

«Cabeza»  **«Cola»**

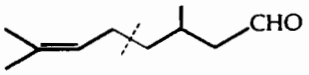
El ejemplo más simple de la regla del isopreno lo constituye el poliisopreno, la sustancia constituyente del caucho natural. En las fórmulas estructurales siguientes se han indicado las unidades de isopreno mediante enlaces gruesos y se han marcado los enlaces que constituyen la conexión entre ellas.



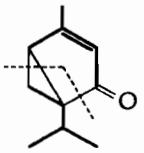
Poliisopreno



Ocimeno

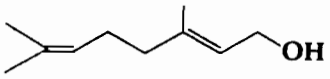


Citronelal

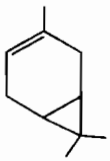


Umbelulona

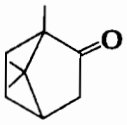
PROBLEMA 11-35 **Indique las unidades de isopreno en cada uno de los siguientes terpenos:**

a 

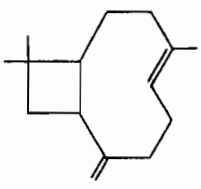
Geraniol

b 

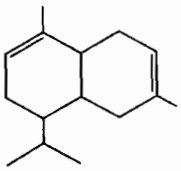
Careno

c 

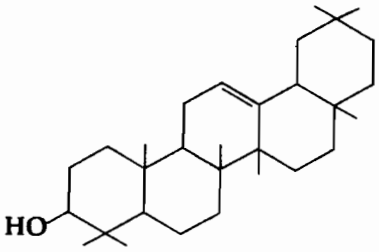
Alcanfor

d 

Cariofileno

e 

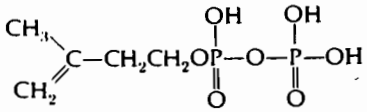
Cadineno

f 

β-Amirina

B. Biosíntesis de los terpenos

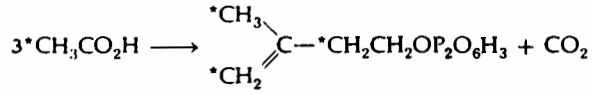
La posibilidad de seccionar las estructuras de los terpenos en unidades de isopreno sugiere que un precursor común debe estar implicado en la formación de estos productos naturales. Se ha encontrado que esto es realmente verdad. El precursor biosintético real no es el isopreno mismo, sino el pirofosfato de 3-isopentenilo, estructuralmente relacionado con él.



Pirofosfato de 3-isopentenilo

La biosíntesis de los terpenos ha sido estudiada extensamente mediante la utilización de compuestos marcados isotópicamente con carbono-14. Se alimenta una planta con una molécula precursora convenientemente marcada y, después de un período de crecimiento adecuado, se aíslan los compuestos de interés que han sido sintetizados por la planta. Para localizar el ^{14}C inicial en estos terpenos se utilizan diversas técnicas de degradación y análisis.

Se han realizado estudios de este tipo utilizando ácido acético marcado con ^{14}C en el grupo metilo. El pirofosfato de 3-isopentenilo aislado durante el experimento contiene tres átomos de carbono marcados, lo que indica que deben combinarse tres grupos acetato derivados del ácido acético. Un átomo de carbono se pierde en forma de dióxido de carbono no marcado.



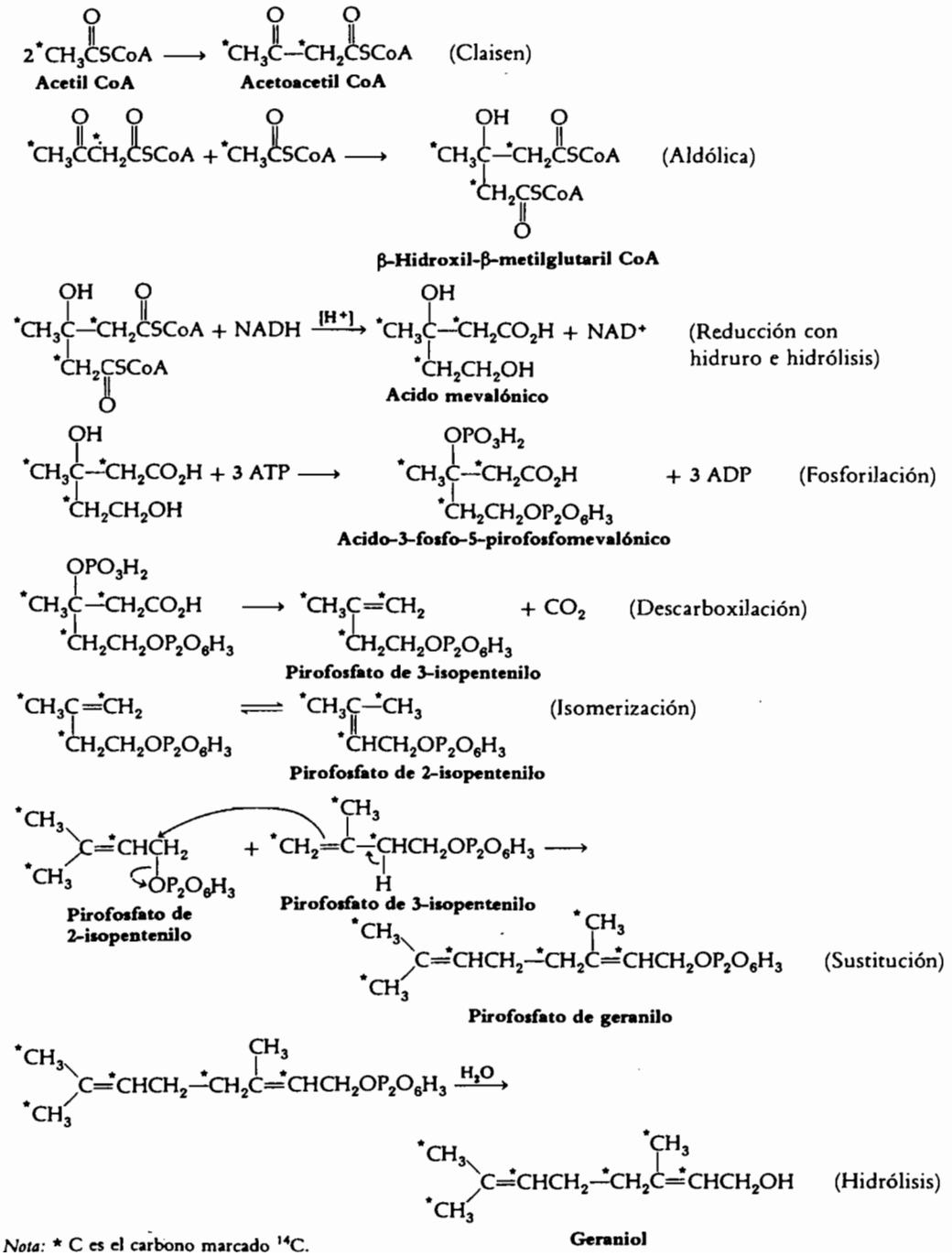
Cada uno de los pasos que conducen al precursor terpénico es catalizado y controlado por enzimas específicos en el proceso biosintético real. No obstante, la química del proceso puede relacionarse con reacciones ya estudiadas. La figura 11-2 resume la formación del geraniol mediante una secuencia biosintética típica.

Dos moléculas de acetato, en forma de tioésteres del coenzima A (sec. 8-3*B*), se combinan mediante una reacción tipo Claisen (sec. 8-7*B*). Una tercera molécula de acetilcoenzima A se adiciona entonces mediante un proceso tipo aldólico (sec. 7-7) para formar el esqueleto ramificado de carbono del ácido mevalónico. La reducción de un grupo carboxilo mediante el dihidronicotinamida adenina dinucleótido (NADH; sec. 7-4*C*) y la hidrólisis del otro grupo tioéster produce ácido mevalónico.

El ácido mevalónico se fosforila por el trifosfato de adenosina (ATP) y a continuación se descarboxila para producir la unidad isoprénica real, el pirofosfato

FIGURA 11-2

La biosíntesis de terpenos

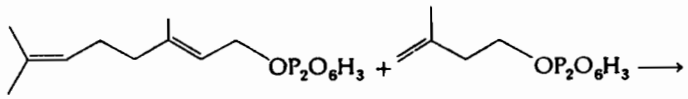


Nota: * C es el carbono marcado ^{14}C.

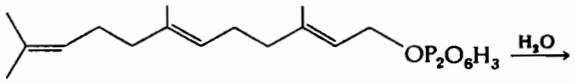
de 3-isopentenilo. La descarboxilación está favorecida por la marcha de dos buenos grupos salientes: fosfato y dióxido de carbono (sec. 8-7*B*).

Este mecanismo biosintético justifica la preparación de la unidad isoprénica requerida; pero ¿cómo se forman los esqueletos carbonados reales de los monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos, etc.? Parece claro que la dimerización de dos grupos isopentenilo debe conducir a la estructura de los monoterpenos. La dimerización es promovida por la isomerización del doble enlace en algunas moléculas del pirofosfato de 3-isopentenilo desde la posición 3 a la posición 2. El pirofosfato de 2-isopentenilo es un fosfato alílico. La sustitución nucleófila mediante los electrones π del pirofosfato de 3-isopentenilo en el carbono terminal del pirofosfato de 2-isopentenilo forma el pirofosfato de geranilo, precursor del geraniol y de todos los demás monoterpenos.

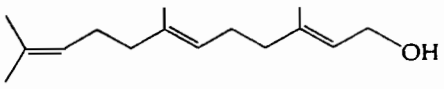
Los sesquiterpenos y diterpenos se forman mediante la adición de uno o dos grupos isopentenilo al pirofosfato de geranilo.



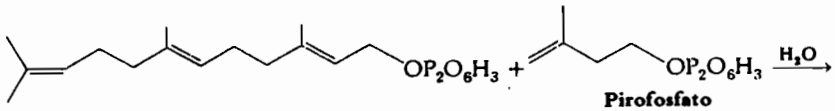
Pirofosfato de geranilo **Pirofosfato de 3-isopentenilo**



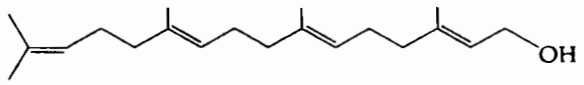
Pirofosfato de farnesilo



Farnesol
(Sesquiterpeno)

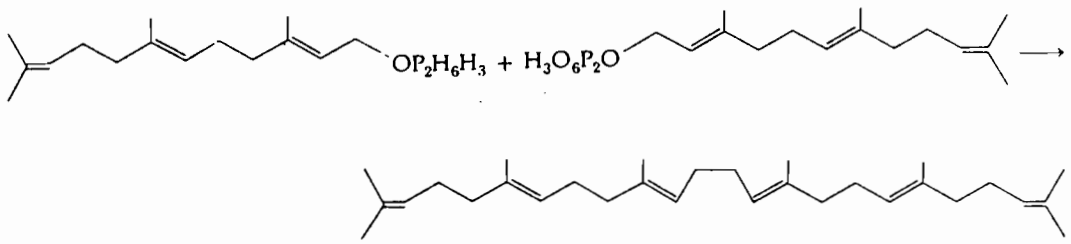


Pirofosfato de farnesilo **Pirofosfato de 3-isopentenilo**



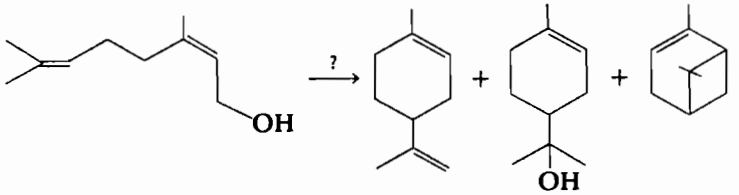
Geranilgeraniol
(Diterpeno)

Resulta interesante el hecho de que los triterpenos y tetraterpenos no se formen mediante una adición continuada de unidades de cinco carbonos en una secuencia cabeza-a-cola. En vez de esto, dos sesquiterpenos o diterpenos se combinan cola-a-cola. El triterpeno escualeno se origina de la dimerización de dos moléculas de pirofosfato de farnesilo. Se verá más adelante que el escualeno es el precursor de un tipo muy importante de compuestos conocidos como esteroides (cap. 17).



Escualeno
(Triterpeno)

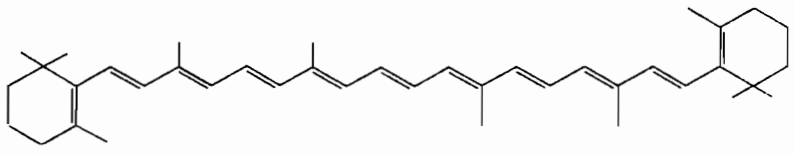
PROBLEMA 11-36 **Muestre cómo puede convertirse el nerol en una mezcla de limoneno, α-terpineol y α-pineno en el laboratorio.**



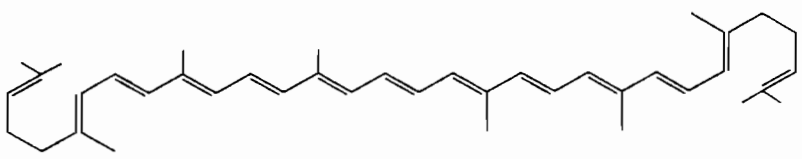
Nerol **Limoneno** **α-Terpineol** **α-Pineno**

C. Carotenoides-vitamina A

El β-caroteno es el más abundante de un grupo de tetraterpenos, conocidos como carotenoides, que se encuentran en las plantas. Dado que los carotenoides son polienos altamente conjugados, absorben luz en la región visible del espectro (sec. 12-4*D*) y proporcionan color a muchas plantas. El β-caroteno es un pigmento amarillo naranja que se encuentra en las zanahorias. El licopeno, isómero acíclico del β-caroteno, imparte el color rojo a los tomates.

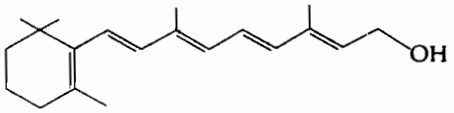


β-Caroteno



Licopeno

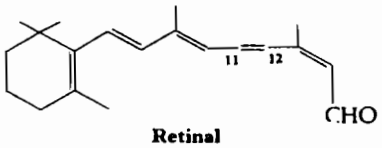
Un aspecto muy importante de la química de los carotenoides es la relación de éstos con la vitamina A. La vitamina A desempeña un papel importante en la visión y en la integridad de los tejidos epiteliales (los tejidos de las superficies del cuerpo).



Vitamina A

La vitamina A es un alcohol constituido exactamente por la mitad de la molécula del β-caroteno. La ruptura del β-caroteno mediante un proceso enzimático puede producir vitamina A en los tejidos animales. Los compuestos que son precursores de vitaminas son conocidos como *provitaminas*. Así, el β-caroteno es una provitamina A. La vitamina A pertenece al grupo de vitaminas liposolubles y puede obtenerse del hígado de ciertos peces (por ejemplo, del aceite de hígado de bacalao o de tiburón). También es sintetizada comercialmente a partir de la β-yonona (sec. 15-5*A*).

El papel de la vitamina A en la visión ha sido extensamente estudiado. La vitamina A (también denominada retinol) se oxida al aldehído retinal. El doble enlace de la posición 11 del retinal (por convención, la numeración empieza por el anillo de ciclohexeno) puede existir en configuración *Z* (cis) o *E* (trans).

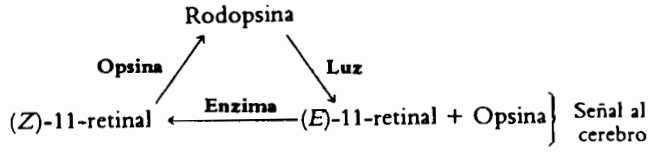


Retinal

El (*Z*)-11-retinal (cis) se combina con la proteína opsina para formar la *rodopsina*, un pigmento rojo que se encuentra en la retina. La unión química tiene lugar entre el grupo aldehído del retinal y un grupo amino de la opsina, formándose una imina.

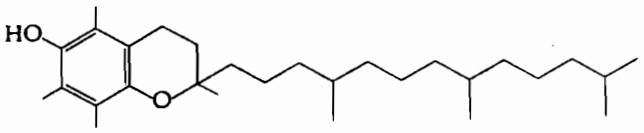
$$R{-}CHO + H_2N{-}R' \longrightarrow R{-}CH{=}N{-}R'$$

Cuando la luz alcanza una molécula de rodopsina (cap. 21), el doble enlace de la posición 11 se isomeriza de la configuración *Z* a la configuración *E*, más estable. No obstante, la interacción espacial entre el (*E*)-11-retinal y la opsina es desfavorable. La molécula de rodopsina se disocia en opsina y (*E*)-11-retinal (trans). Esta disociación interrumpe un impulso nervioso y se produce la percepción de luz. Una enzima promueve entonces la isomerización del (*E*)-11-retinal de vuelta al isómero *Z*. La rodopsina se forma de nuevo, completándose el ciclo visual.



Otra clase de vitaminas con estructura terpenoide son los *tocoferoles* que se encuentran en los aceites vegetales. Cada tocoferol consta de un diterpeno satura-

do, como cadena lateral de un grupo aromático. La vitamina E (α-tocoferol) es un miembro importante de esta familia de compuestos.



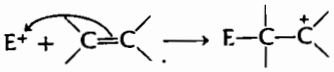
Vitamina E

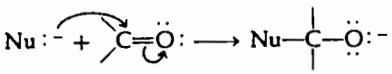
La función de la vitamina E en los humanos no está aún clara. Se ha especulado que la vitamina E pudiera inhibir el envejecimiento al proteger de la oxidación los componentes insaturados de los tejidos. Funcionaría entonces como *antioxidante* (sec. 18-2*B*).

11-6 RESUMEN

A. Química de los alquenos y alquinos

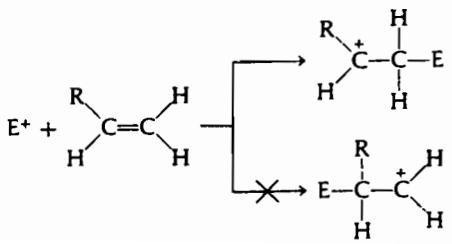
Los electrones π de los dobles y triples enlaces constituyen regiones de elevada densidad electrónica con las que pueden interaccionar los reactivos electrófilos. La mayor parte de las reacciones de los enlaces múltiples carbono-carbono se clasifican típicamente como electrófilas. Esto contrasta con las reacciones nucleófilas del doble enlace carbono-oxígeno de un grupo carbonilo.





El enlace insaturado carbono-carbono es capaz de experimentar tanto reacciones de adición como de sustitución. La adición es típica de los enlaces múltiples aislados y de muchos conjugados. La sustitución se observa con los compuestos aromáticos (cap. 13) u otros sistemas en los que la destrucción del sistema aromático resultaría termodinámicamente desfavorable.

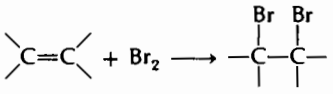
La adición de un reactivo no simétrico a un enlace múltiple carbono-carbono no simétricamente sustituido puede tener lugar en cualquiera de las dos direcciones. En la práctica, sólo se observa una dirección de adición. La regla de Markownikoff predice la regioespecificidad de la reacción y puede justificarse asumiendo que el electrófilo se adiciona de modo que se forme el intermedio carbocatiónico más estable.

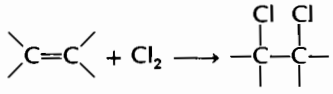


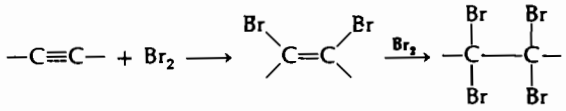
Los dos componentes del reactivo pueden adicionarse al enlace múltiple desde el mismo lado de la molécula de alqueno (adición sin) o desde lados opuestos (adición anti). La adición anti es la más característica en las adiciones electrófilas. En la adición de bromo, un ion bromonio intermedio mantiene la configuración al tiempo que dirige la adición anti. La hidratación transcurre a menudo por un camino estereoquímico más aleatorio. La estereoselectividad en las adiciones a los enlaces múltiples carbono-carbono depende fuertemente del reactivo y de la estructura del sustrato insaturado.

B. Reacciones de los alquenos y alquinos

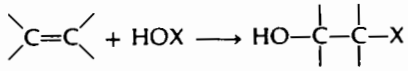
Halogenación (sec. 11-3*A*).



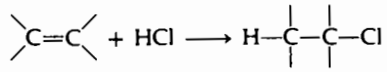


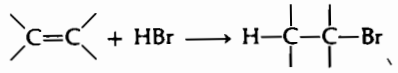


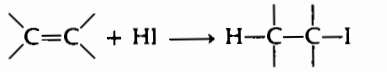
Adición de ácidos hipohalogenosos (sec. 11-3*A*).

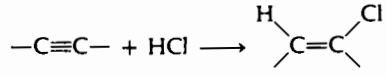


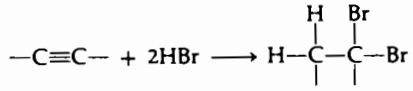
Hidrohalogenación (sec. 11-3*B*).





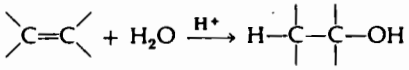


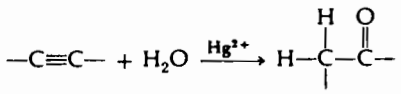




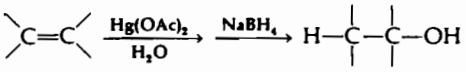
Hidratación

a Por adición de agua (sec. 11-3*C*).

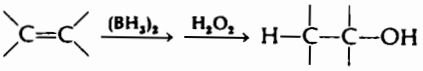


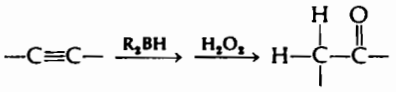


b Por oximercuriación-reducción (sec. 11-3*C*).

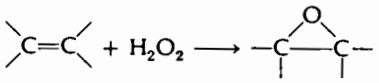


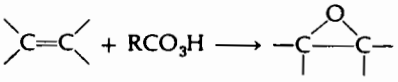
c Por hidroboración-oxidación (sec. 11-3*D*).

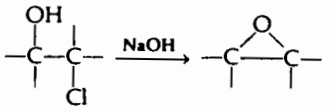




Epoxidación (sec. 11-3*E*).

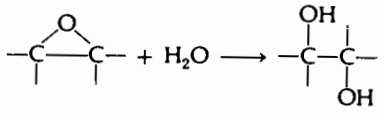


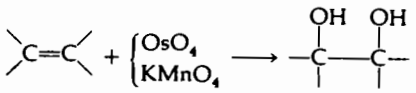




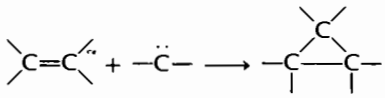
(sec. 9-6B)

Hidroxilación (sec. 11-3*E*).

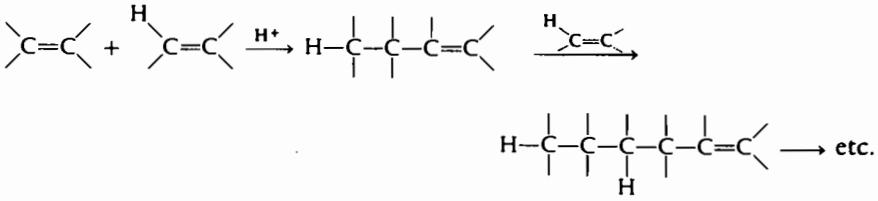




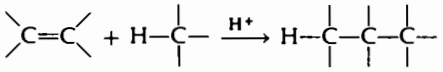
Adición de carbenos (sec. 11-3*F*).



Adición de alquenos (sec. 11-3*G*).



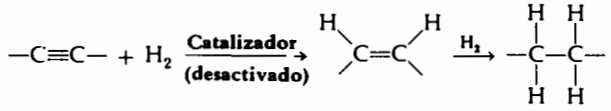
Adición de alcanos (sec. 11-3*G*).



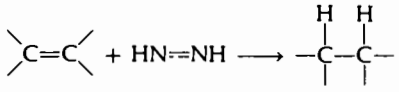
Hidrogenación (sec. 11-3*H*).

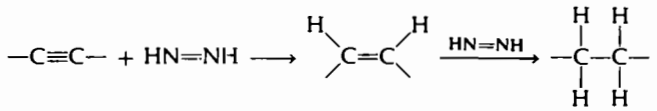
a Catalítica



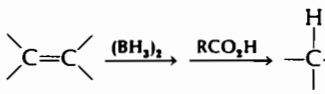


b Con diimida



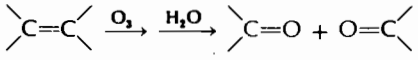


c A través de alquilboranos



(sec. 11-3*D*)

Ozonólisis (sec. 11-3*I*).



11-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

11-37 Prediga el(los) producto(s) orgánico(s) mayoritario(s) de cada una de las siguientes reacciones. Incluya la estereoquímica cuando sea apropiado.

a $CH_2{=}CHCH_2Br + Br_2 \xrightarrow{CHCl_3}$

b $CH_2{=}CHCH_2CH_2CH{=}CHCO_2CH_3 + Cl_2 \xrightarrow{CCl_4}$

c $(CH_3)_2C{=}CH_2 + Cl_3CCO_2H \xrightarrow{BF_3}$

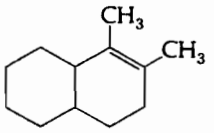
d $CH_3(CH_2)_5C{\equiv}CH + H_2O \xrightarrow[H_2SO_4]{HgSO_4}$

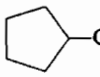
e $(CH_3)_2C{=}CH_2 + ICl \longrightarrow$

f $E\text{-}CH_3CH_2CH{=}CHCH_3 + OsO_4 \xrightarrow[2)\ H_2O/NaSO_3]{1)\ Et_2O}$

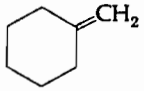
g $E\text{-}CH_3CH{=}CHCH_3 + CH_2I_2 \xrightarrow[Et_2O]{Zn\text{-}Cu}$

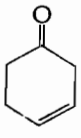
h $(CH_3)_3CCH_2CH_2CH{=}CH_2 + Hg(OAc)_2 \xrightarrow[2)\ NaBH_4/NaOH/H_2O]{1)\ H_2O/THF}$

i  $+ H_2NNH_2 \xrightarrow{H_2O_2/H_2O}$

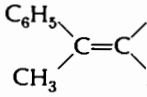
j  $\xrightarrow[2)\ CH_3CH_2CO_2H]{1)\ \textbf{Diglime}}$

k  $+ O_3 \xrightarrow[2)\ Zn/HOAc/H_2O]{1)\ CH_2Cl_2}$

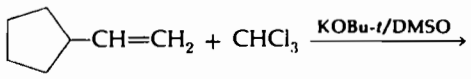
l  $+ H_2O \xrightarrow{H_2SO_4}$

m  $+ H_2 \xrightarrow{Pt/EtOAc}$

n $(CH_3)_2C{=}CHCH_3 + (BH_3)_2 \xrightarrow[2)\ NaOH/H_2O/H_2O_2]{1)\ THF}$

o  $+ (BH_3)_2 \xrightarrow[2)\ NaOH/H_2O/H_2O_2]{1)\ THF}$

p $(CH_3)_3CCH{=}C(CH_3)_2 + HI \longrightarrow$

q 

r $CH_2{=}CHCl + HOCl \longrightarrow$

s $p\text{-}CH_3C_6H_4CH{=}CH_2 + HCl \longrightarrow$

t $Z\text{-}C_6H_5CH{=}CHCH_3 + Br_2 \longrightarrow$

u $CH_3CH_2\overset{\overset{OH}{|}}{C}(CH_3)C{\equiv}CH + H_2O \xrightarrow[H_2SO_4]{HgSO_4}$

v $C_6H_5CH_2CH{=}CH_2 + CH_3CO_3H \xrightarrow{HOAc}$

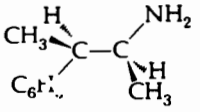
w $CH_3C{\equiv}CCH_3 + D_2 \xrightarrow{Pt\text{-}Pb}$

11-38 La reacción de cloro en tetracloruro de carbono con 2-metil-1-propeno marcado con ^{14}C en el carbono número uno da, entre otros productos, un compuesto **A** (C_4H_7Cl). Cuando se degrada **A** por ozonólisis se recuperan formaldehído y 1-cloro-2-propanona marcada con ^{14}C. Identifique **A** y justifique su formación.

11-39 Aunque la adición de HCl al 1-buteno o al 2-buteno da el mismo producto (2-clorobutano), la reacción es más rápida con el 1-buteno. Explique estos resultados y dibuje un diagrama de perfil de energía para ilustrar su respuesta.

11-40 Utilice fórmulas tridimensionales para seguir cada uno de los siguientes procesos:

a El compuesto **A** fue tratado con formaldehído y ácido acético (reacción de Eschweiler-Clarke) y oxidado luego con peróxido de hidrógeno. El óxido de amina resultante fue pirolizado, y el producto se trató con una mezcla de peróxido de hidrógeno y tetróxido de osmio.



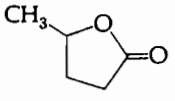
A

b Se trató 1,2-dimetilciclohexeno con ácido perbenzoico y el producto se redujo con hidruro de litio y aluminio. El producto resultante se convirtió en un tosilato, que se calentó en presencia de álcali acuoso.

c Se redujo 2-butino con un mol de hidrógeno sobre un catalizador de paladio parcialmente desactivado. El producto reaccionó con ácido hipocloroso y el compuesto resultante, tratado con base, dio 2,3-dimetiloxirano.

11-41

a Sugiera un mecanismo para la formación de γ-valerolactona en la reacción del ácido 4-pentenoico con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico.

$CH_2{=}CHCH_2CH_2CO_2H \longrightarrow$ 

b Prediga la estructura del producto neutro formado en la siguiente reacción.

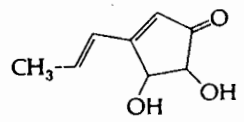
$$CH_2{=}\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}{-}CH_2\overset{\overset{CO_2H}{|}}{C}(C_6H_5)_2 + Br_2 \longrightarrow C_{18}H_{17}BrO_2$$

11-42 Cerca del 25 % del acetaldehído producido en los Estados Unidos se utiliza para la síntesis de dos alcoholes de importancia industrial: 1-butanol y 2-etil-1-hexanol. Sugiera un proceso sintético para cada uno de estos alcoholes partiendo del acetaldehído.

***11-43** Dos isómeros **A** y **B** ($C_8H_{12}O_4$) se convierten fácilmente en el compuesto **C** por hidrogenación catalítica. Los datos de RMN para **A**, **B** y **C** se presentan a continuación. Identifique los tres compuestos.

A; δ (ppm): 1,30 (*t*, 3, J=7 Hz); 4,28 (*q*, 2, J=7 Hz); 6,28 (*s*, 1).
B; δ (ppm): 1,32 (*t*, 3, J=7 Hz); 4,27 (*q*, 2, J=7 Hz); 6,83 (*s*, 1).
C; δ (ppm): 1,25 (*t*, 3, J=7 Hz); 2,62 (*s*, 2); 4,15 (*q*, 2, J=7 Hz).

11-44 El compuesto natural terreína es sintetizado por ciertos microorganismos. La terreína es ópticamente activa, y su configuración absoluta fue determinada de forma rápida y elegante por conversión en su diacetato con anhídrido acético/piridina, seguida de ozonólisis con posterior tratamiento con peróxido. (*Nota:* Los α-cetoácidos experimentan ruptura oxidativa a ácidos con peróxido.) El experimento condujo al diacetato del ácido (+)-tartárico (figura 4-27). ¿De qué manera determina esto la configuración absoluta de la terreína y cuál es dicha configuración?



Terreína

11-45 Un monoterpeno acíclico, $C_{10}H_{16}$, consume tres moles de hidrógeno en la hidrogenación catalítica. La ozonólisis llevada a cabo con posterior tratamiento reductor conduce a los siguientes fragmentos. Sugiera una estructura para el terpeno.

$(CH_3)_2C{=}O$; HCHO; $CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CHO$; $OHCCH_2CHO$

11-46 Sugiera una secuencia sintética para cada una de las siguientes transformaciones:
a 1-butanol en 1-butino.
b Propionaldehído en (*Z*)-2-buteno.
c 1-Metilciclohexanol en ciclohexanona.
d Bromociclopentano en 2-bromociclopentanol.
e Metilenciclohexano en 1-deuterio-1-metilciclohexano.
f 4-Fenil-3,3-dimetil-2-butanol en 4-fenil-3,3-dimetil-1-butanol.
g (*E*)-Estilbeno [(*E*)-1,2-difenileteno] en *eritro*-1,2-difenil-1,2-etanodiol.
h (*E*)-Estilbeno en *treo*-1,2-difenil-1,2-etanodiol.
i 1-Metilciclohexeno en 2-metil-1-metilenciclohexano.
j (*E*)-Estilbeno en (*E*)-1-bromoestilbeno.
k Acido 2,3-difenilpropenoico en difenilacetileno.

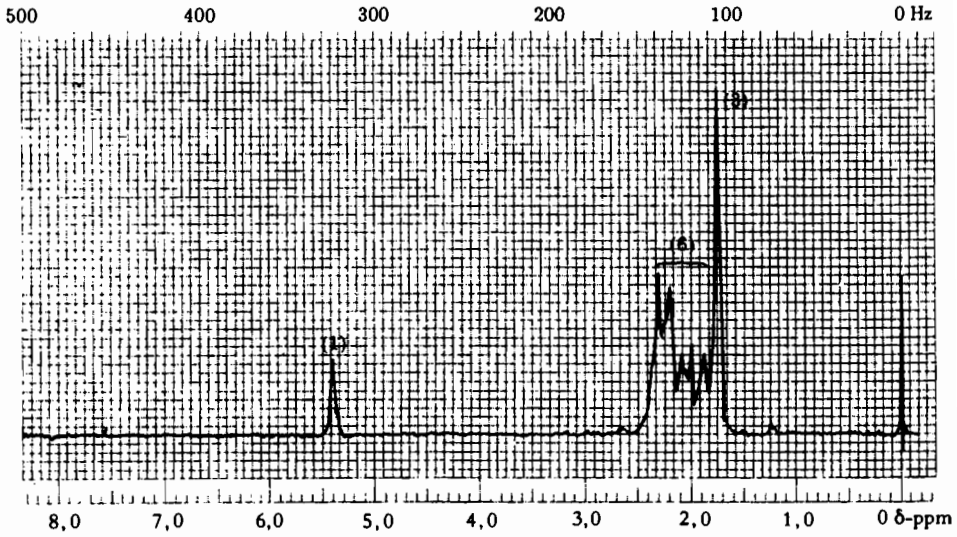
11-47 Un compuesto **A**($C_8H_{14}O_2$), ópticamente activo, se redujo con hidruro de litio y aluminio para dar dos compuestos isómeros **B** y **C** ($C_8H_{16}O_2$). El compuesto **B** era ópticamente activo y el **C** no lo era. La reducción catalítica de **B** o **C** dio **D** ($C_8H_{18}O_2$). Cuando el compuesto **A** se oxidó con yodo en hidróxido sódico acuoso (NaOI; reacción del haloformo), se formaron dos moles de yodoformo (CHI_3) junto con un diácido ópticamente inactivo **E** ($C_6H_8O_4$). La ozonólisis de **A** con posterior tratamiento reductivo dio un aldehído **F** ópticamente activo y un aldehído **G** ópticamente inactivo. La oxidación vigorosa de **F** con NaOI seguida de calefacción provocó evolución de dióxido de carbono y dio yodoformo y ácido acético. Cuando **G** se oxidó a ácido y a continuación se calentó, tuvo lugar evolución de dióxido de carbono y se formó acetona. Identifique todos los compuestos y siga sus interconversiones.

***11-48** Un compuesto, C_6H_{10}, consume un mol de hidrógeno en la hidrogenación catalítica y forma un derivado dibromado cuando se trata con bromo en tetracloruro de carbono. Su ozonólisis conduce a la formación de un único compuesto. El espectro del compuesto original se reproduce en la figura 11-3. Identifique este compuesto y establezca sus reacciones.

***11-49** El compuesto **A**, $C_9H_8O_2$, absorbió dos moles de hidrógeno sobre un catalizador de paladio desactivado para dar el compuesto **B**. La hidrogenación del compuesto **B** sobre platino activo resultó en el consumo de dos moles más de hidrógeno para dar **C**, el cual también se forma desde **A** por hidrogenación catalizada por platino. Los tres compuestos

FIGURA 11-3

Espectro de RMN del problema 11-48.

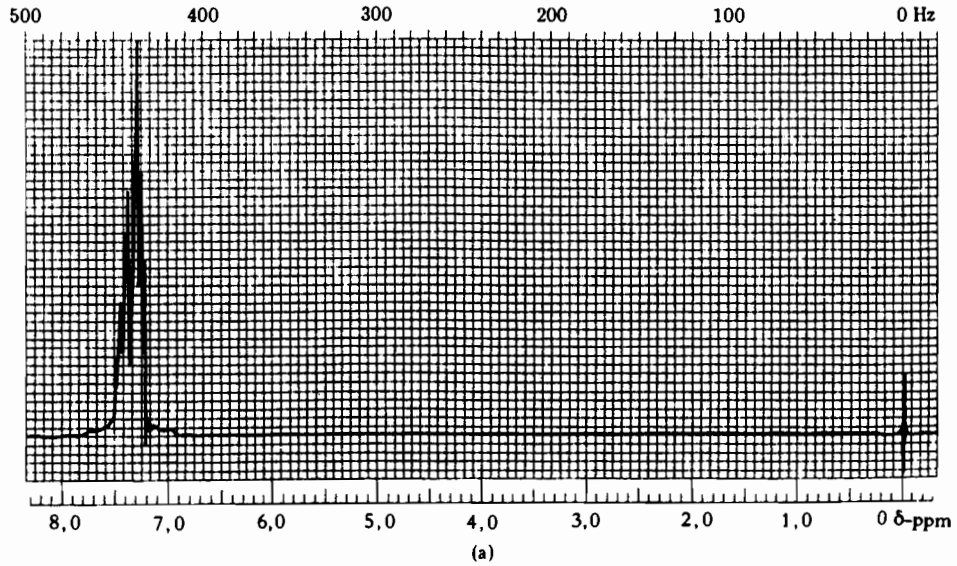


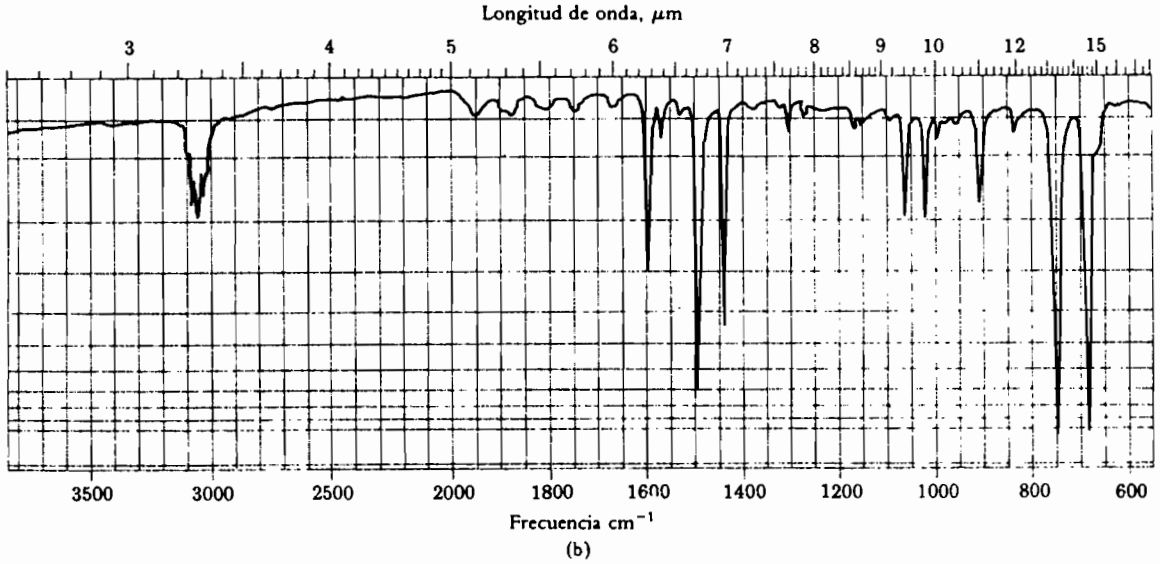
reaccionaron con hidroxilamina para formar oximas. El compuesto **B**, por ozonólisis, da dos moles de una sustancia y un mol de otra. El espectro de RMN de **A** presenta dos singuletes a 2,1 y 2,6 ppm con una relación de áreas de 3 : 1. Describa estas reacciones con fórmulas estructurales.

***11-50** Un compuesto sólido da, por análisis elemental, una composición de C = 94,34 % y H = 5,66 % El compuesto adiciona dos equivalentes de bromo en CCl_4 y consume dos moles de hidrógeno sobre un catalizador de platino. El espectro de masas muestra un solo pico significativo a m/e = 178. Los espectros de IR y RMN se reproducen en la figura 11-4. Identifique el compuesto.

FIGURA 11-4

Espectro del problema 11-50.



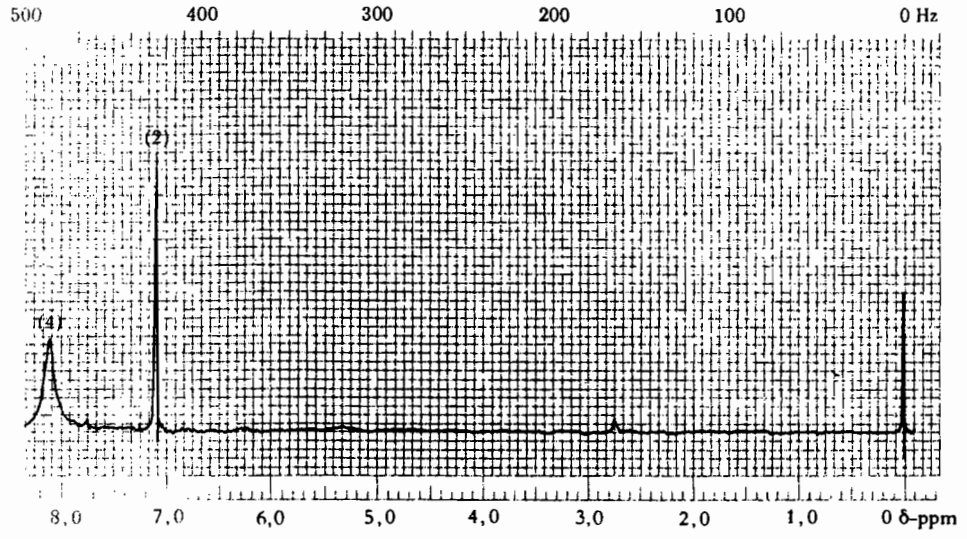


(b)

***11-51** La mescalina ($C_{11}H_{17}NO_3$), un alucinógeno extraído de las flores de un cactus que crece en México, presenta el siguiente espectro de RMN: δ (ppm) 1,0(s,2), 2,8 (m,4), 3,8(s,9) y 6,8(s,2). La mescalina forma una sal **A** ($C_{11}H_{18}NO_3Cl$) con cloruro de hidrógeno. Por metilación exhaustiva de Hofmann forma trimetilamina y un compuesto **B** ($C_{11}H_{14}O_3$). La ozonólisis reductora de **B** produce formaldehído y un aldehído **C** ($C_{10}H_{12}O_4$). La reacción de **C** con HI caliente conduce a yodometano y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído. La mescalina puede sintetizarse mediante una secuencia de varios pasos a partir del ácido gálico ($C_7H_6O_5$), cuyo espectro de RMN se muestra en la figura 11-5. Sugiera una fórmula estructural para la mescalina e indique cómo podría sintetizarse a partir del ácido gálico.

FIGURA 11-5

Espectro de RMN del ácido gálico.



12 ADICIONES A COMPUESTOS CONJUGADOS

12-1 DOBLES ENLACES CONJUGADOS CON GRUPOS CARBONILO

A. El mecanismo de la adición nucleófila conjugada. B. Adiciones conjugadas en síntesis.

12-2 DIENOS CONJUGADOS

A. El mecanismo de la adición electrófila conjugada. B. Control cinético y de equilibrio.

12-3 REACCIONES PERICICLICAS

A. La reacción de Diels-Alder. B. Control de las reacciones pericíclicas por la simetría de los orbitales. C. Métodos basados en la simetría de los orbitales.

12-4 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA Y VISIBLE

A. Absorción de energía y excitación electrónica. B. Compuestos modelo para el análisis espectral. C. Cálculos empíricos. D. Color y espectro visible.

12-5 RESUMEN

A. Química de los compuestos conjugados. B. Reacciones de los compuestos conjugados.

12-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

La conjugación, o interacción electrónica entre enlaces insaturados (sec. 6-3), juega un papel muy importante en la determinación de muchas de las características de los compuestos orgánicos. Ya hemos encontrado, a lo largo del texto, pruebas experimentales que demuestran que la conjugación estabiliza un compuesto respecto a otro no conjugado tomado como modelo (sec. 6-4*B*). También se ha visto que la conjugación que deslocaliza cargas en aniones y cationes estabiliza estas especies termodinámicamente.

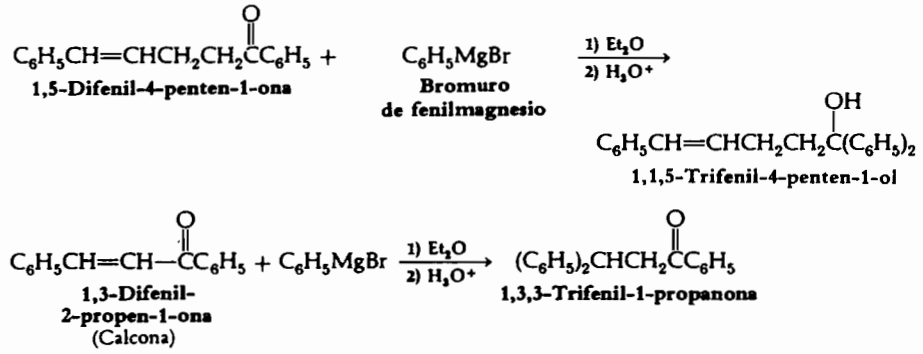
En este capítulo se examinarán algunas de las reacciones características de los compuestos conjugados. Se verá cómo los dobles enlaces carbono-carbono, normalmente considerados como nucleófilos, se vuelven electrófilos cuando están conjugados con un grupo atrayente de electrones. Se examinará también una de las herramientas predictivas más potentes asequibles al químico orgánico: la aplicación de métodos basados en la simetría de los orbitales a las reacciones de los compuestos insaturados. Finalmente, se tratará una de las manifestaciones físicas de la conjugación: la absorción de radiación ultravioleta y visible y su aplicación a la elucidación estructural.

De cualquier manera, este capítulo es sólo un preludio del que le sigue. En el capítulo 13 se verá que la conjugación en el anillo del benceno y sus análogos tienen un carácter muy especial. Estos compuestos aromáticos poseen la propiedad conocida como aromaticidad. Esta estabilización característica de ciertos compuestos cíclicos conjugados proporciona una base para la comprensión de la química de un grupo muy extenso e importante de compuestos orgánicos.

12-1 DOBLES ENLACES CONJUGADOS CON GRUPOS CARBONILO

Los alquenos reaccionan normalmente con electrófilos, y esto se atribuyó a la asequibilidad de los electrones π del doble enlace carbono-carbono (cap. 11). Por el contrario, en las reacciones de los átomos de carbono de los dobles enlaces carbono-oxígeno intervienen generalmente nucleófilos. La polaridad del enlace carbonílico proporciona una explicación para estos últimos resultados (cap. 7).

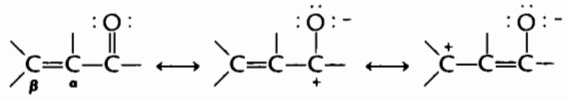
¿Qué reacciones características podrían esperarse si un doble enlace carbono-carbono y un doble enlace carbono-oxígeno estuvieran presentes en una misma molécula? Las reacciones del bromuro de fenilmagnesio con dos compuestos carbonílicos insaturados diferentes ilustran los dos modos extremos posibles de reacción.



La reacción de la pentenona sigue el camino esperado, es decir, adición del reactivo de Grignard al grupo carbonilo (sec. 7-5C). El doble enlace carbono-carbono no reacciona. Por el contrario, la 1,3-difenil-2-propenona experimenta adición al doble enlace carbono-carbono. Tal *adición conjugada* es característica de los compuestos carbonílicos α,β-insaturados.

A. El mecanismo de la adición nucleófila conjugada

La conjugación proporciona un medio por el cual las características electrónicas de un grupo funcional pueden transferirse a lo largo de una cadena carbonada (sección 6-4*A*). En el caso de un compuesto carbonílico α,β-insaturado, la naturaleza electrófila del grupo carbonilo se extiende al átomo de carbono en posición β mediante el doble enlace carbono-carbono o grupo vinilo. De esta manera, un alqueno normalmente nucleófilo se vuelve electrófilo. Las reacciones que tienen lugar en átomos alejados del grupo funcional dominante a causa de la conjugación a través de grupos vinilo se denominan a menudo *reacciones vinílogas*.

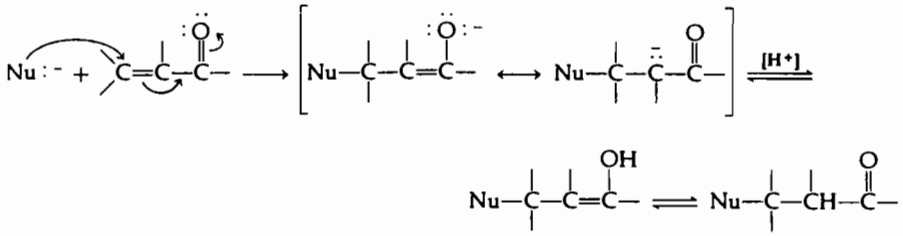


PROBLEMA 12-1 **Dibuje un diagrama para ilustrar la interacción de los orbitales *p* en un compuesto carbonílico α,β-insaturado.**

PROBLEMA 12-2 **Explique la diferencia entre los momentos dipolares del propanal y la acroleína (2-propenal).**

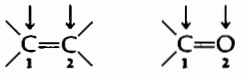


La imagen mecanística de la reacción de adición conjugada queda ahora aclarada. El átomo de carbono en posición β es el extremo deficiente en electrones del sistema conjugado. La densidad electrónica del nucleófilo es acomodada por el átomo de oxígeno carbonílico durante el proceso de formación del enlace. El producto de adición es un anión enolato estabilizado por resonancia similar al que se formaba en las reacciones de condensación de ésteres (sec. 8-7).



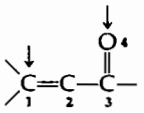
PROBLEMA 12-3 **Proponga un mecanismo para la reacción del bromuro de fenilmagnesio con la calcona.**

Es habitual describir las adiciones a los compuestos insaturados mediante un sistema de numeración que representa la relación entre los átomos en los que tiene lugar la reacción. (Estas designaciones no tienen nada que ver con el sistema IUPAC de nomenclatura.) Las adiciones a grupos carbonilo o a dobles enlaces aislados se designan como *adiciones 1,2*.



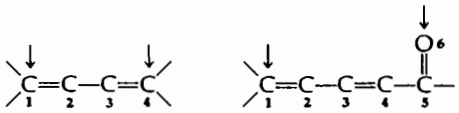
Adiciones 1,2

Las adiciones conjugadas a los sistemas carbonílicos α,β-insaturados se designan como *adiciones 1,4* para indicar que la formación del producto intermedio, en este caso un enol, tiene lugar en átomos que guardan una relación 1,4



Adición 1,4

Las adiciones a través de los dienos conjugados o de sistemas insaturados más largos se describen de forma similar.



Adición 1,4 **Adición 1,6**

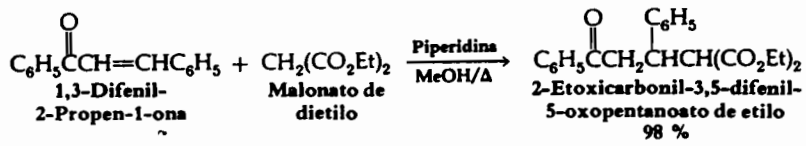
PROBLEMA 12-4 **Justifique la observación de que el intercambio hidrógeno-deuterio promovido por base en el 2-butenal tiene lugar en el átomo de carbono en γ respecto al grupo carbonilo.**

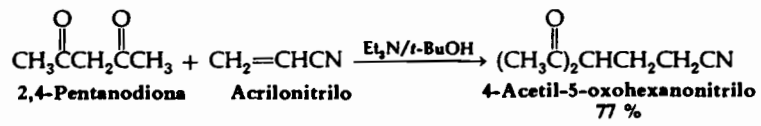
$$CH_3CH{=}CH{-}CHO \xrightarrow[D_2O]{NaOD} CD_3CH{=}CH{-}CHO$$

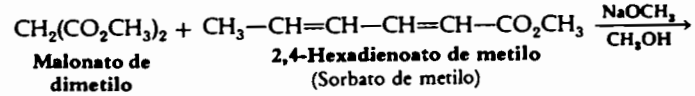
PROBLEMA 12-5 **La adición de HCl a la 3-buten-2-ona conduce a la 4-cloro-2-butanona. Justifique la formación de este producto anti-Markownikoff.**

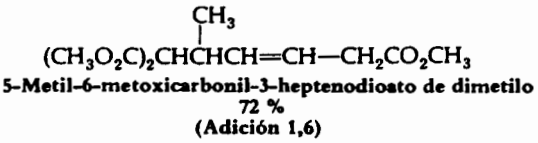
B. Adiciones conjugadas en síntesis

Los grupos carbonilo de aldehídos y cetonas son sólo una de las clases de grupos atrayentes de electrones que pueden activar a los compuestos orgánicos frente a las adiciones conjugadas. Otros grupos funcionales que pueden ejercer el mismo efecto son: éster, amida, nitrilo y grupos relacionados. La adición conjugada de un carbanión o su equivalente a estos tipos de sustratos se conoce comúnmente como *reacción de Michael*. Las reacciones de Michael se utilizan ampliamente en síntesis orgánica como método para la formación de enlaces carbono-carbono.

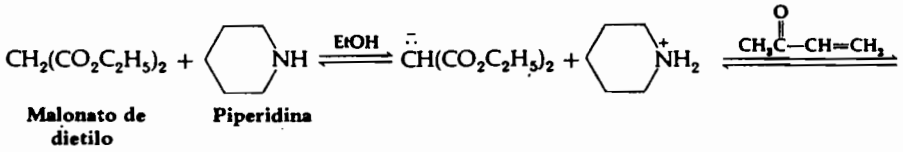


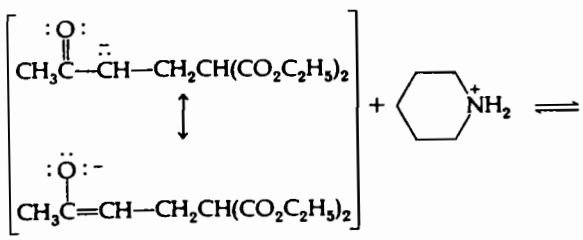


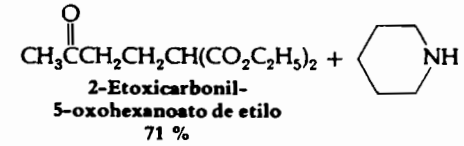




Las reacciones de adición conjugada efectúan la alquilación de nucleófilos. El sustrato conjugado es el agente alquilante. Los aniones enolato se encuentran entre los nucleófilos usados de forma más común en las reacciones de Michael, y proporcionan una ruta hacia compuestos 1,5-dicarbonílicos. Dado que el proceso regenera la base, sólo es necesaria una cantidad catalítica de ésta para formar el enolato y promover la adición. A menudo se utilizan bases débiles tipo amina para minimizar reacciones competitivas. El equilibrio es favorable a los productos, dado que la saturación del doble enlace carbono-carbono es termodinámicamente favorable.

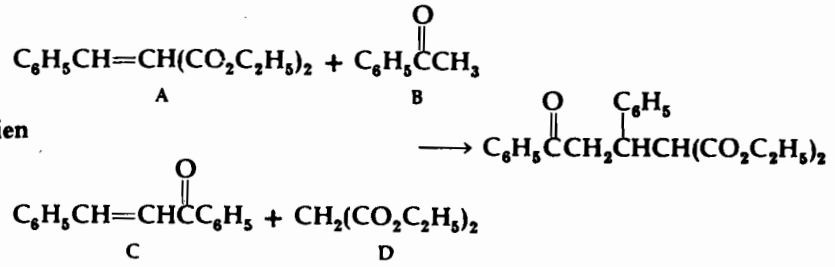






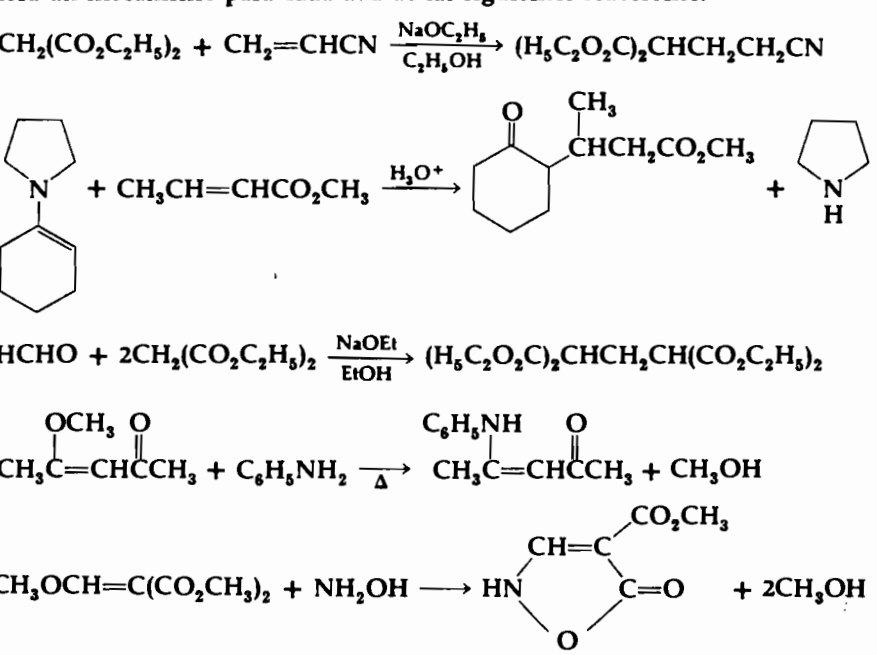
PROBLEMA 12-6

El 2-etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo puede prepararse mediante la reacción de Michael de A y B o de C y D. En el caso de que todos los reactivos fueran igualmente asequibles, ¿qué camino sintético sería preferible?

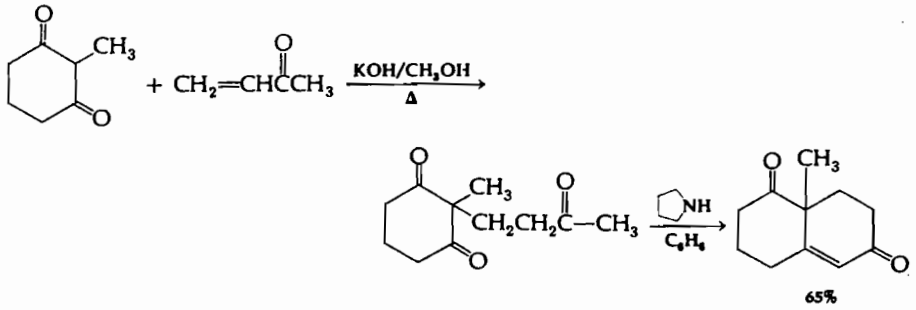


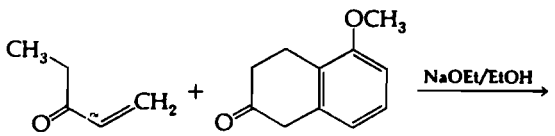
PROBLEMA 12-7

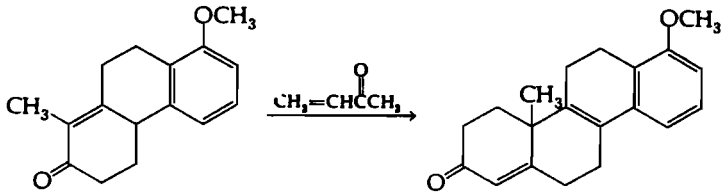
Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones.



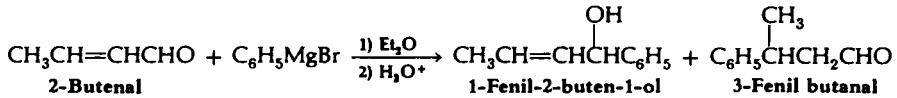
La adición conjugada se ha utilizado profusamente para la formación de estructuras cíclicas en las síntesis de muchos productos naturales. La reacción conocida como *anelación de Robinson* (anelación = formación de anillo) es la combinación de una adición 1,4 y, a continuación, una condensación aldólica.



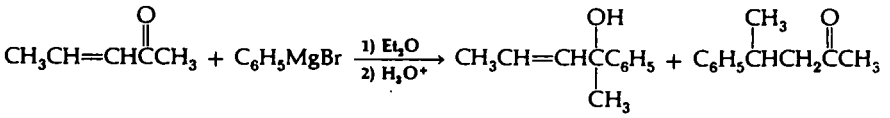




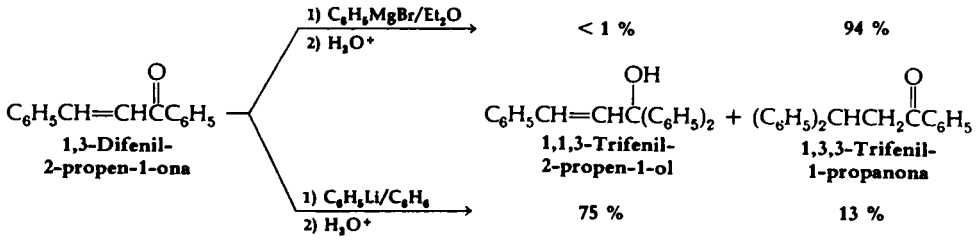
Aunque la utilidad sintética de las adiciones conjugadas puede verse limitada por la formación simultánea de los productos de adición 1,2 y 1,4, una elección cuidadosa del reactivo nucleófilo favorece a menudo uno de los dos tipos de reacción. Por ejemplo, los reactivos de Grignard generalmente experimentan adición 1,2 a los aldehídos α,β-insaturados simples, mientras que una reacción similar con las correspondientes cetonas conduce predominantemente a adición 1,4. Los nucleófilos organolíticos favorecen la adición 1,2.



2-Butenal — **1-Fenil-2-buten-1-ol** 90 % — **3-Fenil butanal** < 1 %

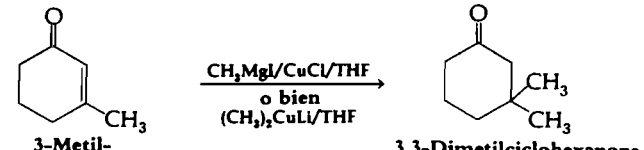


3-Penten-2-ona — **2-Fenil-3-penten-2-ol** < 1 % — **4-Fenil-2-pentanona** 37 %

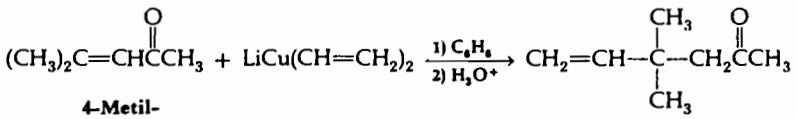


1,3-Difenil-2-propen-1-ona — **1,1,3-Trifenil-2-propen-1-ol** — **1,3,3-Trifenil-1-propanona**

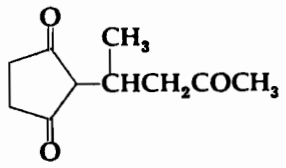
La utilización de organocupratos (sec. 9-8C) parece dar casi exclusivamente adición 1,4. A menudo es suficiente adicionar una cantidad catalítica de sal cuprosa a un reactivo de Grignard para conseguir la reacción deseada. En algunos casos se prepara independientemente el dialquilcuprato de litio.



3-Metil-2-ciclohexenona — **3,3-Dimetilciclohexanona** 97 %

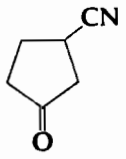


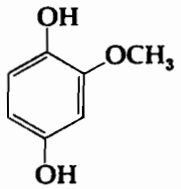
PROBLEMA 12-8 **¿Qué par de reactivos conduciría a cada uno de los siguientes productos mediante una reacción de adición conjugada?**

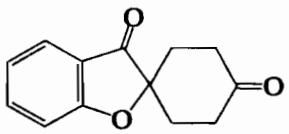
a 

b $(CH_3)_2NCH_2CH_2CN$

c $(H_3CO_2C)_2CHCH_2CH_2CO_2CH_3$

d 

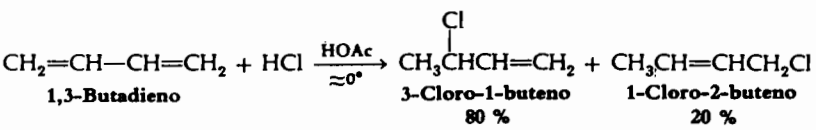
e 

f 

12-2 DIENOS CONJUGADOS

El carácter electrónico de un doble enlace carbono-carbono no resulta invertido por la conjugación con otro doble enlace carbono-carbono. Contrariamente a lo que sucedía en los compuestos carbonílicos α,β-insaturados, ningún átomo electronegativo participa en la deslocalización de los electrones π. Los dienos conjugados experimentan las adiciones de electrófilos previstas.

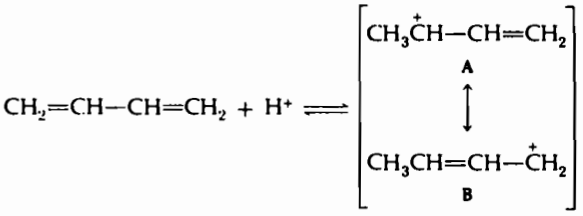
La conjugación influye, no obstante, en la naturaleza de los productos obtenidos en las adiciones electrófilas a dienos. Consideremos a modo de ejemplo la reacción del cloruro de hidrógeno con el 1,3-butadieno.



Los dos productos son el resultado de las adiciones 1,2 y 1,4 al sistema diénico conjugado. Veamos cómo un examen del intermedio y de las estabilidades de los productos proporciona una explicación de estos resultados.

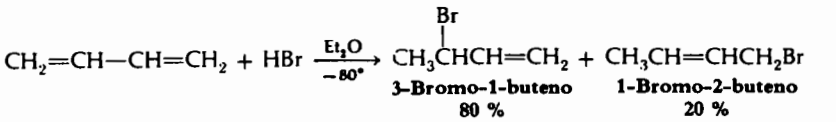
A. El mecanismo de la adición electrófila conjugada

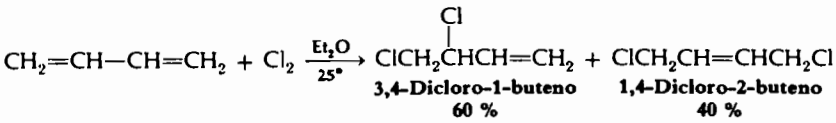
El primer paso en la reacción de un halogenuro de hidrógeno con un alqueno es la adición de un protón. Como se ha visto anteriormente, es de esperar que este paso transcurra para formar el *carbocatión más estable* (sec. 11-2). En el caso del 1,3-butadieno, la adición del protón a un átomo de carbono terminal produce un *catión alílico* estabilizado por resonancia.

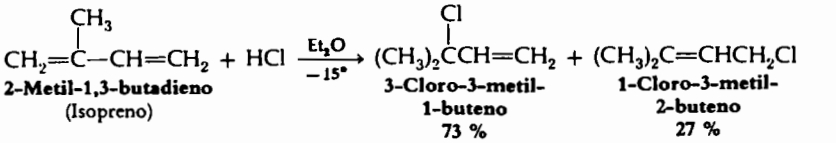


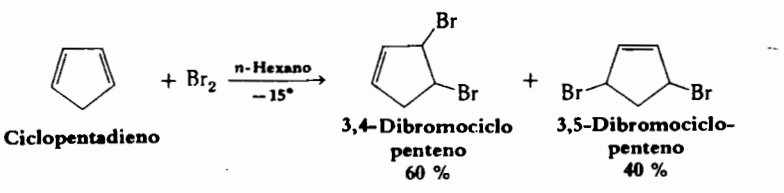
Debería esperarse que la distribución de carga representada por la estructura resonante **A** —un carbocatión secundario— hiciera una mayor contribución al híbrido de resonancia que la de la estructura resonante **B** —un carbocatión primario—. En la medida que esta distribución desigual de carga en el catión alílico intermedio influya sobre la adición de ion cloruro, estará favorecida la formación del 3-cloro-1-buteno. La diferencia entre las energías de activación de los procesos que van del intermedio a los productos es muy pequeña en este ejemplo. Una diferencia de 0,8 kcal/mol (3 kJ/mol) es suficiente para explicar la distribución isomérica observada (sec. 6-1*C*).

Otras reacciones de adición a alquenos conjugados dan resultados similares. *La relación isomérica puede relacionarse con la distribución de cargas en el catión intermedio,* al menos a bajas temperaturas.









PROBLEMA 12-9

a Dibuje un diagrama para ilustrar los orbitales *p* que interaccionan en el catión alílico derivado de la adición de un protón al 1,3-butadieno.

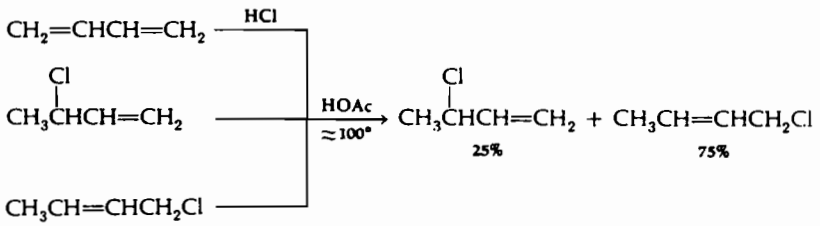
b Dibuje el carbocatión intermedio que hubiera conducido al producto no observado, 4-cloro-1-buteno, en la reacción del 1,3-butadieno con HCl. Compare la estabilidad de este catión con la de los cationes que realmente conducen a productos.

PROBLEMA 12-10

Dibuje fórmulas estructurales para todos los posibles productos de la reacción del 1-fenil-1,3-butadieno con cloruro de hidrógeno. Comente si sería de esperar que alguno de ellos no se formara.

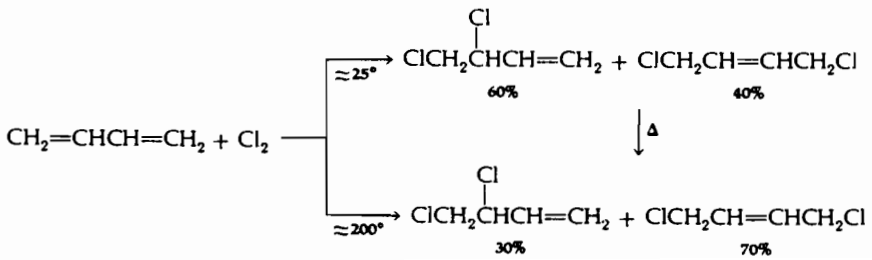
B. Control cinético y de equilibrio

Los resultados de la adición a los dienos conjugados presentados en la sección 12-2*A* son sólo una parte del tema. Las relaciones entre los productos cambian si las reacciones se llevan a cabo a temperaturas elevadas. Todavía más, la misma mezcla de productos que se obtiene a alta temperatura puede a menudo observarse calentando uno de los isómeros constituyentes del producto en las mismas condiciones de reacción.



Estos resultados son los que cabe esperar cuando tiene lugar la equilibración de los isómeros. El alqueno más sustituido llega a ser el producto predominante. *La mezcla de isómeros refleja sus estabilidades termodinámicas* (sec. 10-3*A*). Se dice entonces que la mezcla de productos es el resultado del *control de equilibrio*.

La mezcla isomérica obtenida a baja temperatura refleja las *velocidades relativas* de los caminos de reacción y es el resultado del *control cinético* en la formación de los productos. *El producto formado más rápidamente predomina en la mezcla de reacción* incluso cuando no es termodinámicamente más estable. La mezcla de productos obtenida en condiciones de control cinético puede relacionarse con la distribución de cargas en el catión intermedio (sec. 12-2*A*).



PROBLEMA 12-11 **La adición de cloruro de zinc ($ZnCl_2$) a una mezcla de diclorobutenos es otra forma de alcanzar la mezcla de productos de equilibrio. ¿Cuál es el papel del cloruro de zinc?**

No todas las adiciones electrófilas a alquenos conjugados conducen a diferentes mezclas de productos en condiciones de control cinético o de equilibrio. A menudo, los factores que favorecen la estabilidad del producto son de importancia fundamental en el intermedio. Esto es particularmente verdad en los dienos fenil sustituidos, en los que la estabilización por conjugación con el anillo bencénico puede controlar el camino de reacción.

$$\underset{\text{1-Fenil-1,3-butadieno}}{C_6H_5CH{=}CHCH{=}CH_2} + Cl_2 \longrightarrow \underset{\text{3,4-Dicloro-1-fenil-1-buteno}}{C_6H_5CH{=}CH\overset{Cl}{\overset{|}{C}}HCH_2Cl}$$

$$\underset{\text{1,4-Difenil-1,3-butadieno}}{C_6H_5CH{=}CHCH{=}CHC_6H_5} + Br_2 \longrightarrow \underset{\text{3,4-Dibromo-1,4-difenil-1-buteno}}{C_6H_5CH{=}CH\overset{Br}{\overset{|}{C}}H\overset{Br}{\overset{|}{C}}HC_6H_5}$$

PROBLEMA 12-12 **Dibuje un diagrama de perfil de energía para la formación de las mezclas de productos correspondientes al control cinético y termodinámico en la reacción del 1,3-butadieno con cloro.**

PROBLEMA 12-13

a Dibuje fórmulas estructurales para todos los productos posibles de adición de cloro al 1-fenil-1,3-butadieno.

b Justifique la formación del mismo producto único por control cinético y termodinámico en esta reacción.

PROBLEMA 12-14 **Escriba la ecuación química de cada una de las siguientes reacciones:**

a Isopreno + $Br_2 \xrightarrow[\Delta]{HOAc}$ (un producto)

b 2,3-Dimetil-1,3-butadieno + HBr $\longrightarrow$ (un producto)

c 1,3,5-Hexatrieno + $Br_2 \xrightarrow{HOAc}$ (dos productos)

d 1,3-Ciclohexadieno + $Br_2 \xrightarrow[\Delta]{HOAc}$ (un producto)

e 1,3-Butadieno + CH_3OH + $Cl_2 \longrightarrow$ (dos productos)

Los alquenos conjugados son generalmente más reactivos que sus isómeros no conjugados, a pesar de ser la conjugación un factor estabilizante. Puede verse aquí de nuevo que es importante diferenciar entre reactividad (un fenómeno cinético) y estabilidad termodinámica. La conjugación tiene generalmente un efecto estabilizante mayor en un intermedio de reacción que en el estado fundamental de una molécula. La energía de activación de la reacción se ve, consecuentemente, disminuida con respecto a la de un compuesto modelo no conjugado.

PROBLEMA 12-15 **Dibuje diagramas de perfil de energía para las adiciones 1,2 de 1 mol de cloro al 1,3-pentadieno y al 1,4-pentadieno. Utilice un único gráfico y compare las energías de activación relativas.**

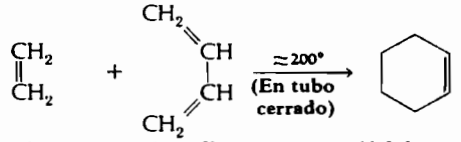
12-3 REACCIONES PERICICLICAS

La síntesis de compuestos cíclicos puede conseguirse por una variedad de métodos. En los capítulos precedentes se han comentado reacciones que conducen a la formación de un anillo y que implicaban adiciones y sustituciones nucleófilas en átomos de carbono tanto saturados como insaturados. Todas estas reacciones se describieron en términos de procesos iónicos por pasos.

Otro grupo de reacciones que conduce a la formación de un anillo implica la ciclación de uno o más compuestos insaturados mediante un mecanismo concertado, en un solo paso. Estas reacciones, la más prominente de las cuales es la *reacción de Diels-Alder*, parecen proceder con escaso o nulo carácter iónico o radicalario, y se clasifican como *reacciones pericíclicas*.

A. La reacción de Diels-Alder

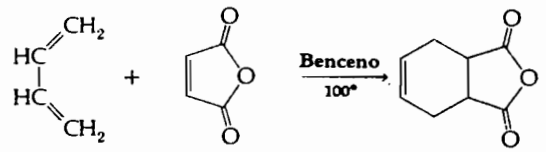
En el ejemplo más sencillo de la reacción de Diels-Alder, el etileno (un alqueno) reacciona con el 1,3-butadieno (un dieno conjugado) para formar ciclohexeno. Aunque este ejemplo de la reacción de *cicloadición* transcurre con escaso rendimiento, constituye un modelo de la utilidad potencial del proceso.



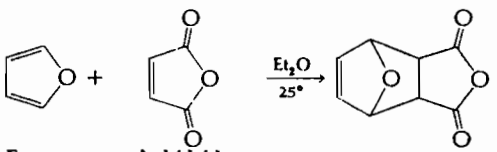
Etileno (*El dienófilo*) **1,3-Butadieno** (*El dieno*) **Ciclohexeno** 20 %

Los químicos Diels y Alder se dieron cuenta de la versatilidad de esta *reacción de cicloadición* en una serie de estudios publicados por primera vez en 1928. Recibieron el premio Nobel de química en 1950 por sus trabajos.

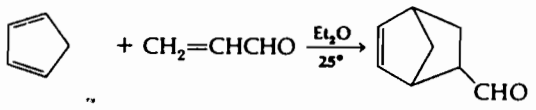
Los dos reactivos en la reacción de Diels-Alder se clasifican como dieno (un sistema conjugado de 4 electrones π) y *dienófilo* (un sistema de 2 electrones π). Tanto dobles como triples enlaces entre carbono o heteroátomos pueden intervenir en estos sistemas insaturados. Estas reacciones pueden considerarse como adiciones 1,2 a dienófilos o como adiciones 1,4 a dienos. Aunque se centrará la atención en los componentes dieno y dienófilo de los reactivos, otros sistemas conjugados más largos pueden formar parte de cada uno de estos compuestos. A menudo un dieno puede también funcionar como dienófilo reaccionando por sólo uno de sus dobles enlaces.



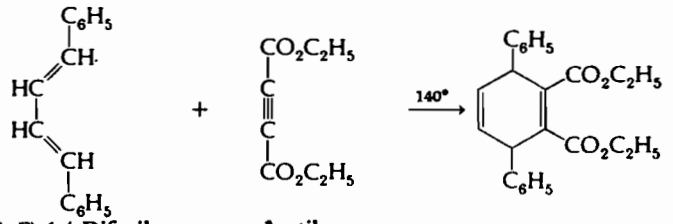
1,3-Butadieno **Anhídrido maleico** 90%



Furano **Anhídrido maleico** ≈100%



Ciclopentadieno Acroleína 95%

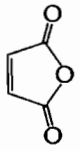
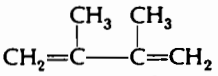
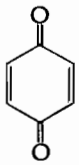
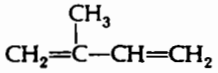
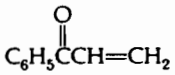


(*E*, *E*)-1,4-Difenil-1,3-butadieno (trans, trans) Acetileno dicarboxilato de dietilo 90%

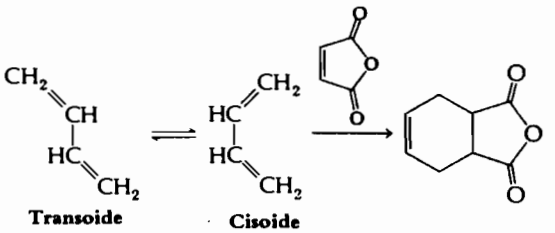
Si bien las reacciones de Diels-Alder no proceden a través de intermedios iónicos, los sustituyentes del dieno y del dienófilo influyen en las velocidades de reacción. Los dienos con sustituyentes dadores de electrones y los dienófilos con sustituyentes atrayentes de electrones favorecen la reacción. En la tabla 12-1 se presentan algunos reactivos típicos de las reacciones de Diels-Alder.

TABLA 12-1

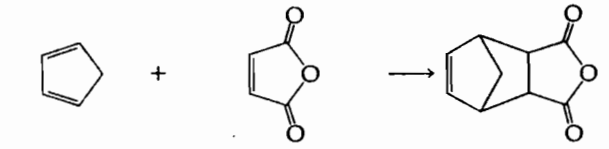
Algunos dienos y dienófilos comunes usados en reacciones de Diels-Alder.

Dienos	Dienófilos
 Ciclopentadieno	 Anhídrido maleico
 1,3-Ciclohexadieno	$(NC)_2C{=}C(CN)_2$ Tetracianoetileno
$CH_2{=}CH{-}CH{=}CH_2$ 1,3-Butadieno	$H_5C_2O_2CC{\equiv}CCO_2C_2H_5$ Acetileno dicarboxilato de dietilo
 2,3-Dimetil-1,3-butadieno	 *p*-Benzoquinona
 Isopreno	$C_6H_5CH{=}CHCHO$ Cinamaldehído
	 Benzoiletileno

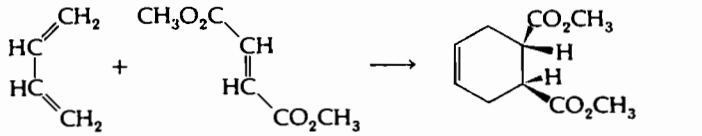
La formación de un producto cíclico impone severas restricciones estereoquímicas a la reacción de Diels-Alder. El dieno debe tener una conformación espacial conocida como *cisoide* cuando tiene lugar la reacción con un dienófilo. La mayoría de dienos acíclicos pueden girar alrededor de su enlace sencillo central para alcanzar la geometría requerida. Los sustratos diénicos cíclicos se encuentran permanentemente en forma *cisoide* y por tanto tienden a ser más reactivos que sus análogos acíclicos. *Dado que la cicloadición es concertada, la reacción tiene lugar estereoespecíficamente sobre una cara del dienófilo.*



Transoide **Cisoide**



Ciclopentadieno **Anhídrido maleico**



Fumarato de dimetilo
(*E*-Butendioato de dimetilo)

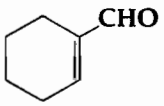
***trans*-4,5-Dimetoxicarbonilciclohexeno**

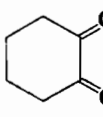
PROBLEMA 12-16 **Cuando se calienta una mezcla de 1,3-butadieno e isopreno pueden obtenerse nueve productos de Diels-Alder. Dibuje fórmulas estructurales para cada uno de estos productos potenciales.**

PROBLEMA 12-17 **Prediga los productos de cada una de las siguientes reacciones de Diels-Alder. Indique la configuración cuando sea apropiado.**

a $CH_2{=}CHCH{=}CH_2 + C_6H_5CH{=}CHNO_2 \longrightarrow$

b  $+ (NC)_2C{=}C(CN)_2 \longrightarrow$

c  $+ CH_2{=}CHCH{=}CH_2 \longrightarrow$

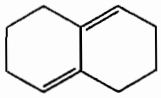
d  $+ HC{\equiv}CCO_2C_2H_5 \longrightarrow$

e  + CH_2=CHCN ⟶

f 2  + CH_3CO_2CH=CH_2 ⟶

g CH_3CH=$CHC(CH_3)$=CH_2 + $HC(=O)H$ ⟶

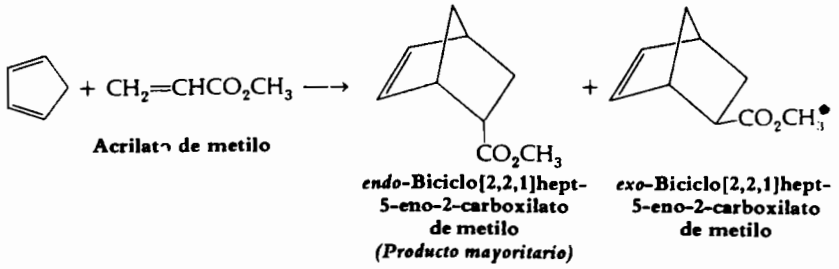
PROBLEMA 12-18 **Dé una explicación para cada una de las siguientes observaciones relacionadas con la reacción de Diels-Alder.**

a  **no reacciona como dieno.**

b El 4-metil-1,3-pentadieno es un dieno relativamente poco reactivo.

c Cuando un alquino es el dienófilo, se forma un 1,4-ciclohexadieno.

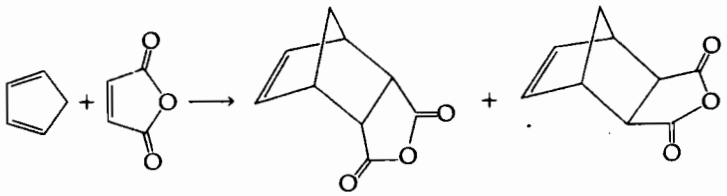
Las cicloadiciones de Diels-Alder al ciclopentadieno originan productos bicíclicos rígidos. Si el dienófilo es un etileno sustituido, son posibles dos isómeros configuracionales. Cuando en el producto de reacción el sustituyente se encuentra en el lado de la molécula opuesto al puente más corto (en este caso un grupo metileno), se dice que el compuesto tiene configuración *endo*. Si el puente más corto y el sustituyente están en el mismo lado de la molécula, el producto es *exo*. Las reacciones de Diels-Alder conducen normalmente al producto endo, a pesar de que el isómero exo es normalmente el más estable.



Acrilato de metilo

endo*-Biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo** ***(Producto mayoritario)

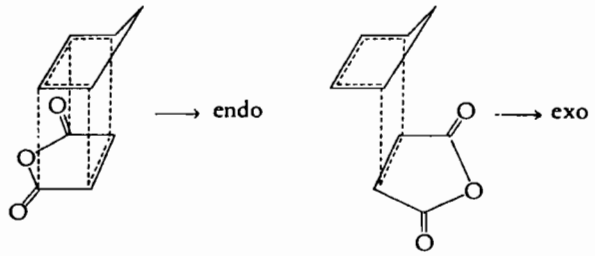
***exo*-Biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo**



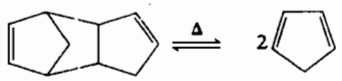
Anhídrido *endo*-Biciclo [2,2,1]hepta-5-eno-2,3-dicarboxílico ***(Producto mayoritario)***

Anhídrido *exo*-biciclo[2,2,1]-hept-5-eno-2,3-dicarboxílico

La preferencia para la formación del producto endo se ha atribuido a la interacción entre los orbitales π del dieno y del dienófilo. Un sistema π se encuentra totalmente encima del otro en el estado de transición que conduce al producto endo. Esta orientación proporciona un camino de reacción de energía algo inferior hacia el estereoisómero endo en comparación al exo.

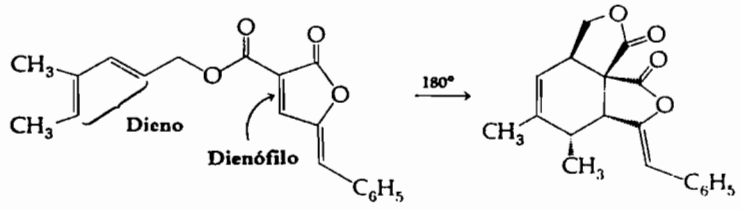


La reacción de Diels-Alder es reversible. La elección de las condiciones de reacción puede usarse a menudo para favorecer los reactivos o el producto. Así, por ejemplo, el ciclopentadieno se obtiene normalmente por reacción inversa de Diels-Alder a partir del diciclopentadieno. Este dímero de Diels-Alder, un líquido viscoso, se forma lentamente a temperatura ambiente a partir del ciclopentadieno. El ciclopentadieno, un líquido volátil, se separa por destilación cuando se calienta el dímero.



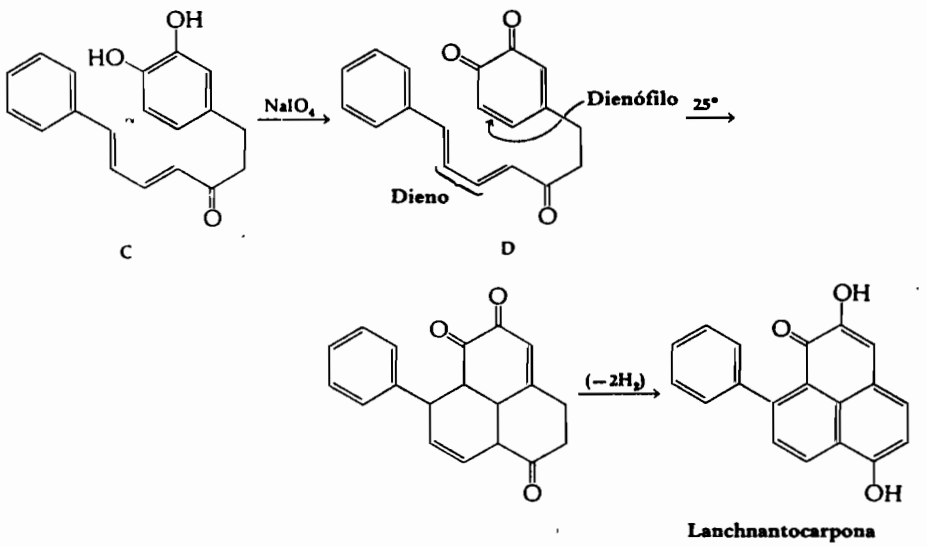
Diciclopentadieno (p. eb. 170°) **Ciclopentadieno (p. eb. 41°)**

La reacción de Diels-Alder se ha utilizado extensamente en la síntesis de laboratorio de productos naturales. Mediante ciclaciones intramoleculares puede conseguirse a menudo la formación en un solo paso de sistemas anulares muy complejos con muy elevada estereoselectividad. Por ejemplo, **B** se obtuvo por simple calefacción de **A** como paso clave en la preparación de un producto metabólico microbiano.



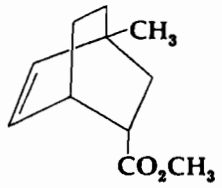
A B

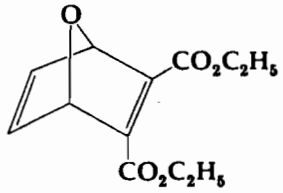
Dado que muchas reacciones de Diels-Alder transcurren a temperaturas ordinarias, se ha sugerido que pudieran intervenir en los caminos biogenéticos hacia varios productos naturales. El pigmento vegetal lanchnantocarpona puede formarse mediante la ciclación intramolecular de la *orto*-quinona **D**. La oxidación con peryodato de **C** es suficiente para promover esta reacción en el laboratorio. Una posterior oxidación conduce al producto deseado.

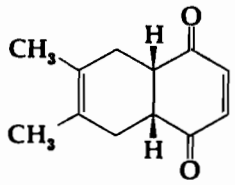


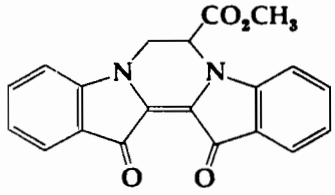
PROBLEMA 12-19

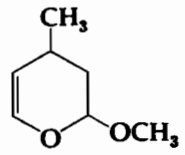
¿Qué combinaciones de dieno y dienófilo conducirán a los siguientes aductos de Diels-Alder?

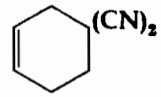
a 

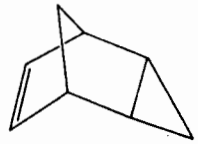
b 

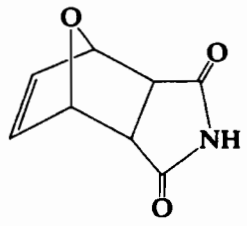
c 

d 

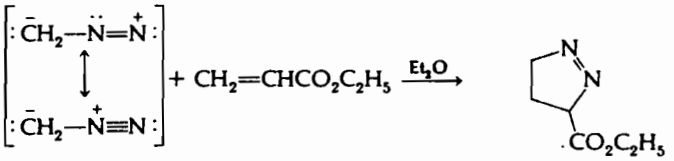
e 

f 

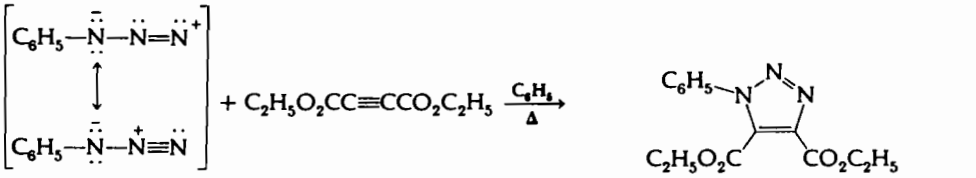
g 

h 

Un proceso relacionado con la reacción de Diels-Alder es la *adición 1,3-dipolar*. Estas reacciones implican la combinación de un compuesto 1,3-dipolar con un dipolarófilo. El proceso es estereoespecífico y se cree que tiene lugar de forma concertada. Las adiciones 1,3-dipolares se utilizan a menudo para preparar compuestos heterocíclicos.



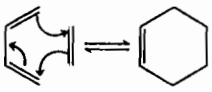
Diazometano (*1,3-Dipolo*) **Acrilato de etilo (*Dipolarófilo*)** **3-Etoxicarbonil-1-pirazolina 80 %**



Fenil azida **Acetilenodicarboxilato de dietilo** **4,5-Dietoxicarbonil-3-fenil-1,2,3-triazol 87 %**

B. Control de las reacciones pericíclicas por la simetría de los orbitales

La utilidad sintética de la reacción de Diels-Alder ha propiciado un gran volumen de estudio y especulación sobre el mecanismo de la reacción. A menudo, la aproximación más simple para formular el proceso consiste en imaginar una reorganización concertada de enlaces σ y π semejante a la descripción por resonancia del benceno (sec. 13-1).



Los químicos supusieron que las reacciones de cicloadición concertadas debían acarrear de algún modo una interacción favorable de los orbitales moleculares de los reactivos al tiempo que se formaban y rompían los enlaces. Muchos investigadores contribuyeron a la comprensión de estos procesos, pero fueron Woodward y Hoffmann quienes, en 1965, sugirieron un método práctico para la interpretación de la reacción de Diels-Alder y otros procesos pericíclicos. La característica esencial de su proposición es que, durante las reacciones concertadas, los orbitales moleculares participantes de los reactivos se convierten suavemente en los orbitales moleculares de los productos. Los procesos en los cuales se correlacionan las características de simetría de los orbitales de reactivos y productos serán favorables. Este método, conocido como la *conservación de la simetría orbital*, o simplemente como *reglas de Woodward-Hoffmann*, ha tenido una influencia muy significativa para la comprensión de muchas reacciones químicas.

Para aplicar las reglas de Woodward-Hoffmann, deben considerarse en primer lugar los orbitales implicados en la reacción de los reactivos y productos. En la

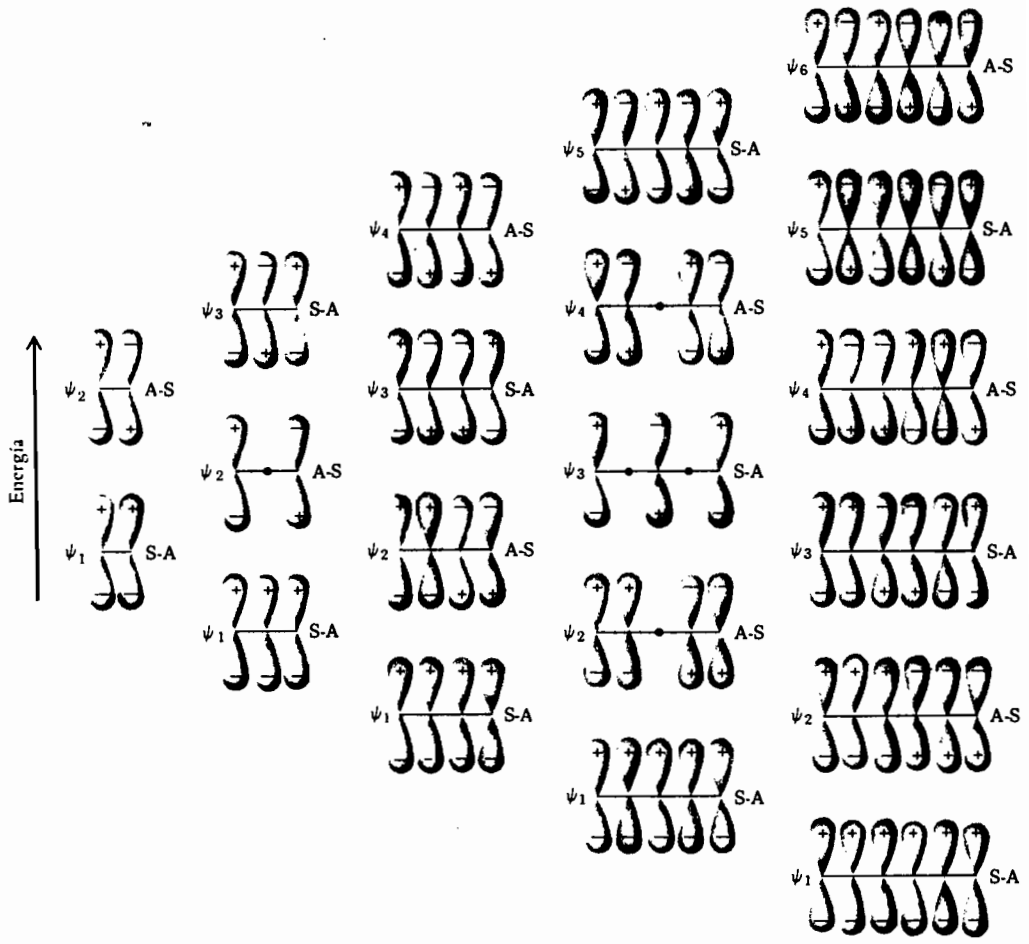


FIGURA 12-1

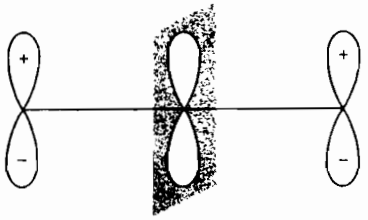
Imagen del orbital molecular π para cadenas de dos a seis átomos. Las representaciones de simetría son para plano-eje. Los puntos gruesos en algunos orbitales impares representan nodos en los citados orbitales.

sección 3-2 se vio como la interacción de orbitales atómicos puede conducir tanto a orbitales moleculares enlazantes como antienlazantes. Una forma común de obtener una imagen aproximada de los orbitales moleculares de un sistema conjugado es la de dibujar un orbital *p* en cada átomo. Los lóbulos de cada orbita se designan mediante el signo matemático (+ o −) derivado de las ecuaciones mecano-cuánticas. Recordemos (sec. 3-2*A*) que habrá tantos orbitales moleculares como orbitales atómicos que interaccionan. El sistema π del butadieno, por ejemplo, tiene cuatro orbitales moleculares —dos enlazantes y dos antienlazantes— derivados del recubrimiento de cuatro orbitales *p*. Tales representaciones de los orbitales moleculares de los sistemas conjugados desde C_2 hasta C_6 se ilustran en la figura 12-1.

Un examen de la figura 12-1 indica algunas generalizaciones que resultan importantes al trabajar con los métodos de la simetría orbital.

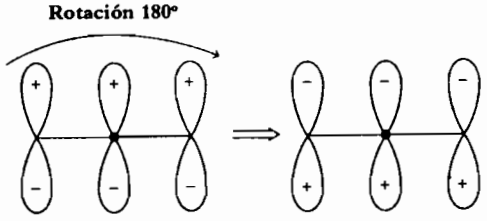
1 Dado cualquier conjunto de orbitales moleculares, la relación entre los signos matemáticos de los lóbulos de los orbitales en los átomos terminales se alterna a medida que aumenta la energía de los orbitales. Las relaciones de los lóbulos superiores para los átomos de los extremos del sistema C_3 son, por ejemplo, ++, +−, ++.

2 Un plano especular vertical situado en el centro de cada diagrama orbitalario alternará entre una reflexión simétrica (*S*) y una antisimétrica (*A*) de los signos de los lóbulos de los orbitales *p* a medida que aumenta la energía de los orbitales moleculares. Para el sistema C_3 se tiene: *S*, *A*, *S*.



Plano especular simétrico

3 La rotación del orbital molecular 180° respecto a un eje situado en el centro del diagrama y perpendicular al mismo (un eje binario) dará lugar a un sistema de orbitales *p* idéntico o no idéntico. Estas dos posibilidades representan un eje simétrico (*S*) o antisimétrico (*A*), respectivamente, y se alternan a medida que aumenta la energía de los orbitales.



Eje binario antisimétrico

PROBLEMA 12-20 **Confirme las asignaciones para los planos y ejes de simetría de los seis orbitales moleculares del sistema C_6 en la figura 12-1.**

C. Métodos basados en la simetría de los orbitales

Se utilizan muchos métodos para la aplicación de los análisis de simetría orbital a las reacciones pericíclicas. Dos de los más comunes son el método *HOMO-LUMO* (o de los *orbitales frontera*) y el método de los *diagramas de correlación*. Un tercero —el método *Hückel-Möbius*— se expondrá en el capítulo 19.

El método HOMO-LUMO acentúa la importancia de los orbitales que más probablemente interaccionan durante la reacción. Estos son el *orbital molecular ocupado de más alta energía* (HOMO) de un reactivo y el *orbital molecular desocupado de más baja energía* (LUMO) del otro. Los términos «ocupado» y «desocupado» se

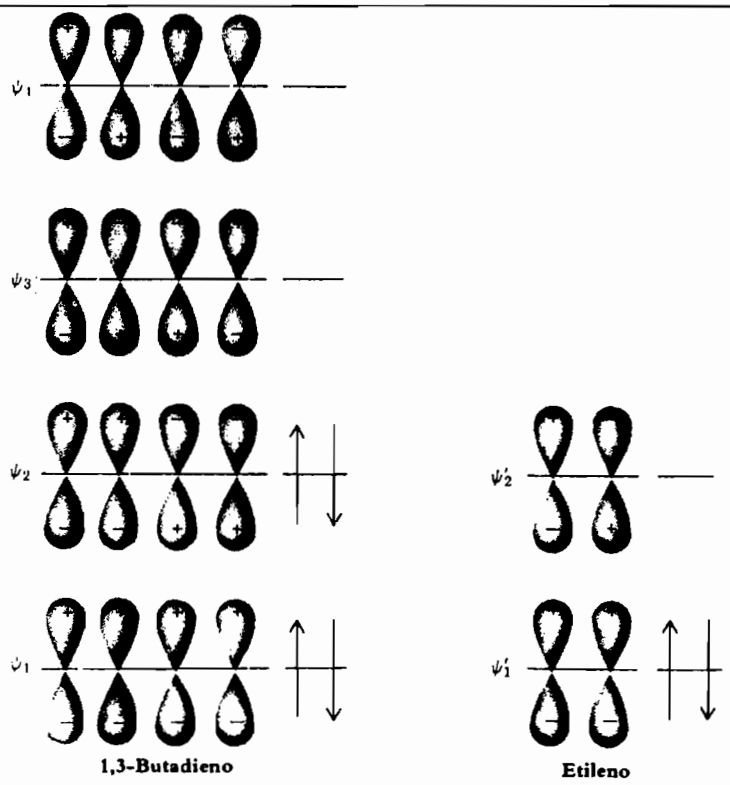
refieren a la presencia o ausencia de electrones en los orbitales moleculares considerados. Los criterios que se expusieron en la sección 3-2C para la asignación de electrones a los orbitales moleculares son los que se utilizan para decidir si un orbital está ocupado o desocupado.

PROBLEMA 12-21 **Indique las configuraciones electrónicas del catión, radical libre y anión alilo:**

$CH_2{=}CH{-}\overset{+}{C}H_2 \qquad CH_2{=}CH{-}\dot{C}H_2 \qquad CH_2{=}CH{-}\ddot{\overset{-}{C}}H_2$

FIGURA 12-2

Orbitales y configuraciones electrónicas para el etileno y el 1,3-butadieno.



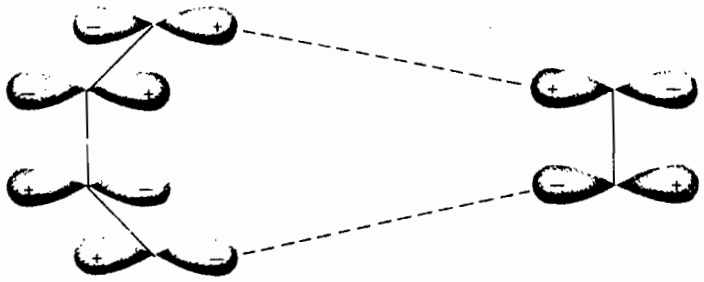
Consideremos a modo de ejemplo la reacción de Diels-Alder entre el etileno y el 1,3-butadieno. La asignación de los dos electrones π del etileno y de los cuatro electrones π del 1,3-butadieno a los orbitales moleculares apropiados conduce a configuraciones electrónicas en las que los orbitales moleculares enlazantes de ambos reactivos están totalmente ocupados mientras que los orbitales antienlazantes están desocupados (fig. 12-2). Se utilizarán como HOMO-LUMO el orbital molecular ψ_2 del dieno (HOMO) y el orbital molecular ψ'_2 del dienófilo (LUMO). A causa de la propiedad de alternancia de los signos de los lóbulos de los diferentes orbitales, la elección del ψ_3 como LUMO y del ψ'_1 como HOMO conduciría al mismo resultado. Se reúnen (conceptualmente) el HOMO y el LUMO para determinar cómo correlacionan los signos de los lóbulos terminales. *La formación de enlace es favorable cuando se combinan lóbulos de orbitales de idéntico*

signo matemático, esto es, + con + o − con −. Se ve, pues, que la reacción Diels-Alder es un proceso energéticamente favorable (una reacción «*permitida*») con respecto a la correlación de los orbitales moleculares (fig. 12-3).

La imagen HOMO-LUMO de la reacción de Diels-Alder muestra que la formación concertada de enlaces tiene lugar en una sola cara del dieno y del dienófilo. Esta ordenación espacial se conoce como *suprafacial*. Dado que tanto el dieno como el dienófilo experimentan formación suprafacial de enlaces, el proceso se designa como *suprafacial-suprafacial*. Se forma un producto ciclohexénico sin ninguna restricción geométrica, y el proceso total es energéticamente favorable.

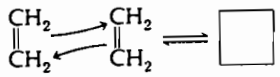
FIGURA 12-3

Interacción favorable de orbitales en la reacción de Diels-Alder según el método HOMO-LUMO.



PROBLEMA 12-22 **Realice un análisis HOMO-LUMO de simetría orbital para la reacción de Diels-Alder de dimerización del ciclopentadieno.**

La reacción de Diels-Alder se conoce como una cicloadición [4 + 2] dado que reaccionan un sistema de cuatro electrones (el dieno) y un sistema de dos electrones (el dienófilo). Son también posibles otras combinaciones para la cicloadición. Consideremos la reacción entre dos moléculas de etileno para formar ciclobutano —una cicloadición [2 + 2].

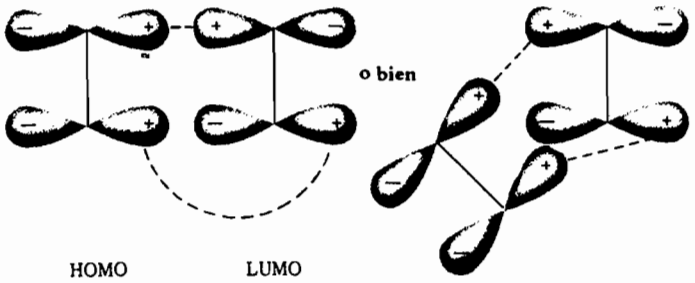


El método HOMO-LUMO utiliza el orbital molecular ψ_1 de una molécula de etileno (HOMO) y el orbital ψ_2 de la otra (LUMO). El proceso de formación de enlaces entre lóbulos de orbitales con el mismo signo se ha representado en la figura 12-4.

Para mantener una simetría favorable entre los orbitales de las dos moléculas reaccionantes, una debería reaccionar en una configuración suprafacial mientras que la otra formaría los enlaces en sus lados opuestos, es decir, de forma *antarafacial*. La geometría molecular requerida no es razonable y la reacción no tiene lugar. Dicho de otra manera, la cicloadición [2 + 2] suprafacial-suprafacial, geométricamente factible, está «*prohibida*» por la simetría y, consecuentemente, es energéticamente desfavorable. El resultado práctico de estas consideraciones geométricas y de simetría es que las cicloadiciones térmicas concertadas [2 + 2] no tienen lugar normalmente.

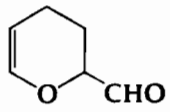
FIGURA 12-4

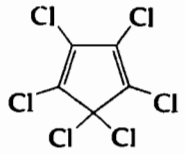
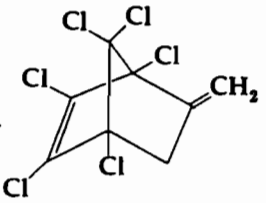
Correlación orbital en la cicloadición [2 + 2].

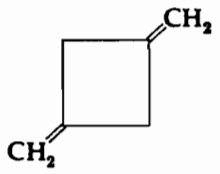


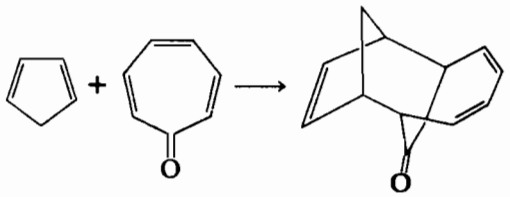
PROBLEMA 12-23

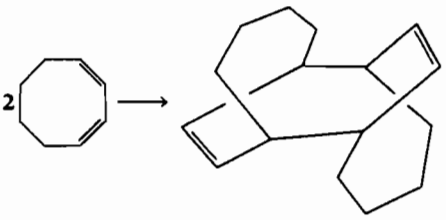
Prediga cuáles de los siguientes serán procesos *térmicos* concertados favorables.

a $2CH_2{=}CHC(=O)H \longrightarrow$ 

b  $+ CH_2{=}C{=}CH_2 \longrightarrow$ 

c $2CH_2{=}C{=}CH_2 \longrightarrow$ 

d 

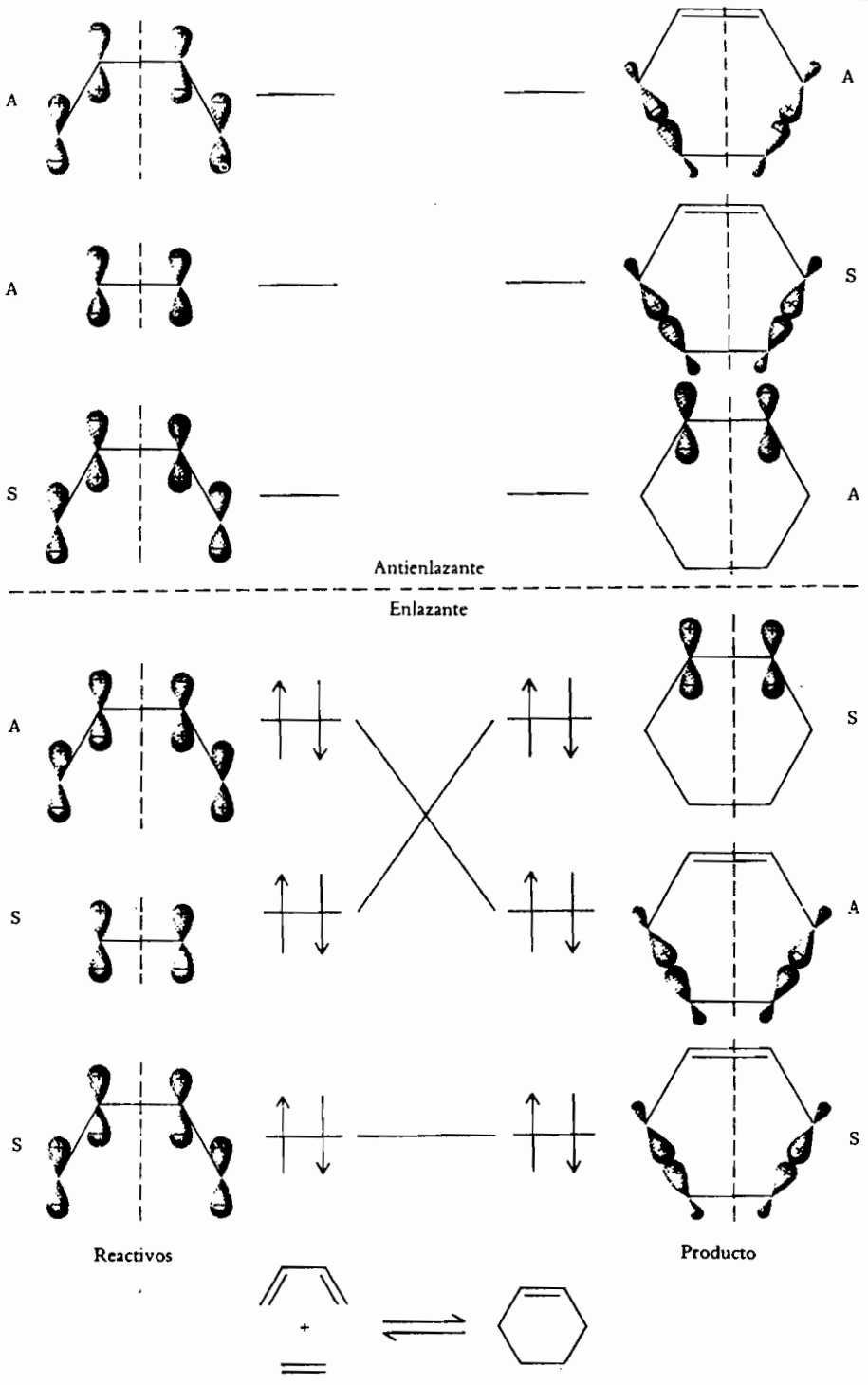
e 2 

f Comente los resultados de los apartados 12-23d y e.

Los métodos HOMO-LUMO se basan en la suposición de que la formación de enlaces entre lóbulos de orbitales con el mismo signo matemático es energéti-

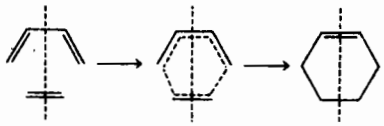
FIGURA 12-5

Diagrama de correlación para la reacción de Diels-Alder mostrando las configuraciones electrónicas y la simetría orbital relativa o un plano.



camente favorable. Otro procedimiento de análisis de la simetría orbital implica la correlación de la simetría geométrica de los orbitales entre reactivos y productos. La comparación de estas características de simetría se realiza mediante un *diagrama de correlación*.

Consideremos de nuevo la cicloadición [2 + 4] de Diels-Alder. A medida que el dieno y el dienófilo se aproximan y finalmente forman un ciclohexeno, se mantiene un plano de simetría.



Se examinan por consiguiente las propiedades de simetría de los orbitales moleculares de los reactivos y el producto en relación a un plano de simetría. Hay seis orbitales moleculares para los reactivos: un orbital enlazante y uno antienlazante del etileno y dos orbitales enlazantes y dos antienlazantes del butadieno. La figura 12-5 consigna las propiedades de simetría respecto a un plano de estos orbitales.

Deben considerarse también seis orbitales moleculares para el ciclohexeno producto de la reacción. Estos son los orbitales enlazantes y antienlazantes de los dos nuevos enlaces σ y del enlace π. Los orbitales moleculares de reactivos y productos se ordenan en el diagrama de correlación por orden de energía creciente. Se indican las propiedades de simetría y antisimetría, así como las configuraciones electrónicas.

La correlación se indica mediante líneas que conectan *orbitales ocupados de idéntica simetría* (es decir, A con A y S con S). Los *orbitales enlazantes* del dieno y el dienófilo correlacionan con orbitales enlazantes del ciclohexeno. El proceso representado por una cicloadición [2 + 4] suprafacial-suprafacial es permitido por la simetría y energéticamente favorable.

PROBLEMA 12-24 **Desarrolle el diagrama de correlación para la conversión térmica suprafacial-suprafacial de dos moléculas de etileno en ciclobutano. ¿Predice el diagrama que se trata de una reacción permitida por la simetría o de una reacción prohibida?**

Otras aplicaciones y métodos basados en la simetría orbital se considerarán en capítulos posteriores. Se verá que el curso de muchas transposiciones moleculares puede analizarse por este método (cap. 19). La observación de que las reacciones fotoquímicas concertadas pueden tener lugar con un curso estereoquímico opuesto al de las reacciones térmicas proporciona una aplicación muy interesante de la simetría orbital (cap. 21). Las teorías de las reacciones pericíclicas se encuentran con toda seguridad entre los progresos más importantes experimentados por la química orgánica mecanística durante los últimos años.

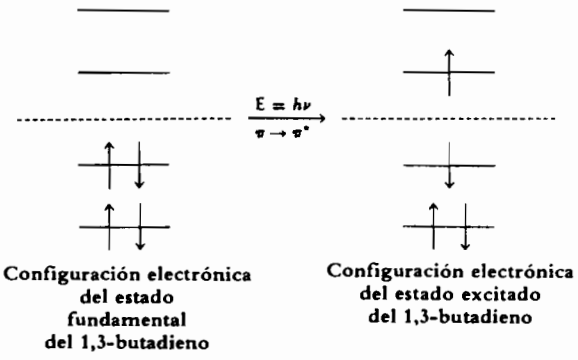
12-4 ESPECTROSCOPIA ULTRAVIOLETA Y VISIBLE

En el capítulo 5 se vio que la radiación infrarroja cubre un rango energético correspondiente a las vibraciones de las moléculas orgánicas. Un espectro de

absorción infrarrojo presenta picos característicos de grupos funcionales específicos y puede utilizarse como instrumento de diagnóstico en análisis estructural. La radiación de las regiones ultravioleta (UV) y visible (Vis) del espectro electromagnético proporciona energía capaz de *excitar electrones* de una molécula desde su estado fundamental hasta un estado excitado. La porción de la región ultravioleta de interés para los químicos orgánicos se extiende entre las longitudes de onda de 200 y 400 nm, mientras que la región visible se extiende hasta cerca de 800 nm. Ambas regiones corresponden a los niveles energéticos característicos de la excitación de electrones π y no enlazantes y en la mayoría de los casos se encuentran asociadas con moléculas conjugadas.

A. Absorción de energía y excitación electrónica

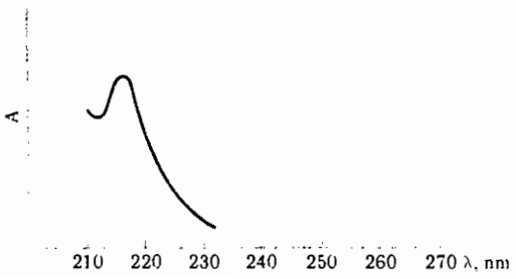
El 1,3-butadieno absorbe radiación electromagnética a 217 nm cuando se le coloca en un espectrofotómetro ultravioleta (fig. 12-6). La absorción es debida a la excitación de un electrón π desde el orbital molecular ocupado ψ_2 del estado fundamental hasta un estado antienlazante π^* —el orbital ψ_3—. La energía absorbida corresponde a la energía requerida para esta transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$. Tal excitación $\pi \rightarrow \pi^*$ es característica del espectro UV de los dienos conjugados.



Los compuestos carbonílicos poseen absorciones características asociadas con los electrones no enlazantes del átomo de oxígeno. Los electrones no enlazantes no son retenidos tan fuertemente como lo son los electrones π, y se excitan a

FIGURA 12-6

Espectro UV del 1,3-Butadieno.



orbitales antienlazantes mediante radiación UV de más baja energía. Tal excitación $n \rightarrow \pi^*$ es menos probable que el proceso $\pi \rightarrow \pi^*$, de modo que da un máximo de absorción de intensidad relativamente menor. El espectro UV de la acetona es ilustrativo a este respecto (fig. 12-7). El máximo de absorción $n \rightarrow \pi^*$ está centrado a 270 nm. Una fuerte absorción $\pi \rightarrow \pi^*$ debida al doble enlace no conjugado está localizada a 187 nm, justo por debajo de la región de trabajo habitual de la espectroscopia UV. La región del espectro por debajo de 200 nm, conocida como *ultravioleta de vacío,* es accesible mediante instrumentos especiales.

La conjugación aumenta la longitud de onda de la absorción al disminuir la diferencia energética entre el estado fundamental y el estado excitado. Tanto la transición $n \rightarrow \pi^*$ como la $\pi \rightarrow \pi^*$ tienen lugar a longitudes de onda más largas en la metil vinil cetona (3-buten-2-ona) que en la etil metil cetona (2-butanona), no conjugada. Se encuentra en general que el estado excitado se halla relativamente más estabilizado por la conjugación que el estado fundamental.

	$CH_3\overset{\overset{:O:}{\|}}{C}CH_2CH_3$	$CH_3\overset{\overset{:O:}{\|}}{C}CH{=}CH_2$
$n \longrightarrow \pi^*$	λ_{max} 277 nm	λ_{max} 324 nm
$\pi \longrightarrow \pi^*$	λ_{max} 185 nm	λ_{max} 219 nm

El anillo bencénico presenta una serie de absorciones características, aunque más bien débiles, centradas a 254 nm. Estas absorciones se desplazan hacia longitudes de onda mayores con intensidad incrementada cuando se adicionan al anillo sustituyente capaces de conjugación. Por ejemplo, el fenol (hidroxibenceno) muestra una absorción a 270 nm y la anilina (aminobenceno) a 280 nm.

Los espectros ultravioleta se registran normalmente con muestras disueltas en disolventes transparentes a la radiación tales como etanol o hexano, utilizándose a veces gases puros. Las cubetas están hechas normalmente de cuarzo, ya que el vidrio no transmite bien la radiación ultravioleta. La magnitud de la absorción de luz ultravioleta es directamente proporcional a la cantidad de muestra atravesada por la radiación. Esta relación cuantitativa se expresa mediante la *ecuación de Beer-Lambert.*

$$A = \varepsilon$$

siendo A = absorbencia

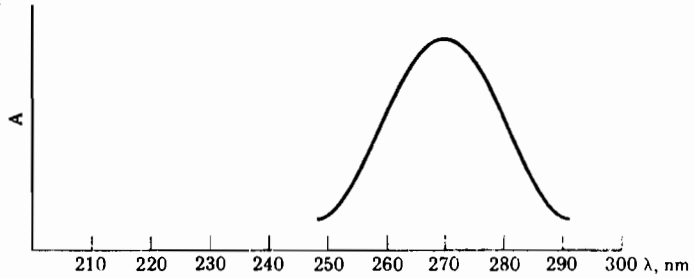
ε = absortividad molecular, una constante característica de cada compuesto a cada longitud de onda.

c = concentración de la muestra, mol/litro.

l = espesor de muestra atravesado por la radiación, cm.

FIGURA 12-7

Espectro UV de la acetona.



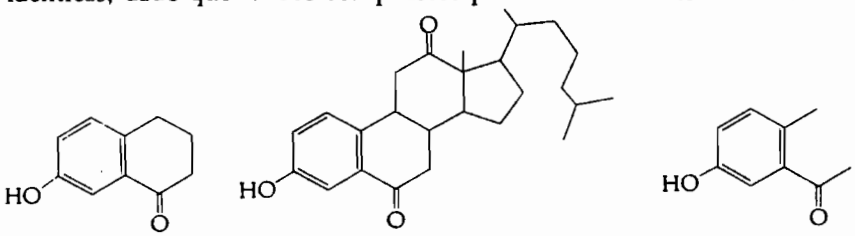
Los picos de absorción son típicamente anchos. Se registran usualmente con longitud de onda creciente (energía decreciente) de izquierda a derecha. La longitud de onda de máxima absorbencia se describe como la λ_{max}, indicándose normalmente la absortividad molar calculada y el disolvente. El espectro UV de la acetona (fig. 12-7) se describiría entonces como:

λ_{max} 187 nm (ε = 900, hexano)

λ_{max} 270 nm (ε = 15, hexano)

B. Compuestos modelo para el análisis espectral

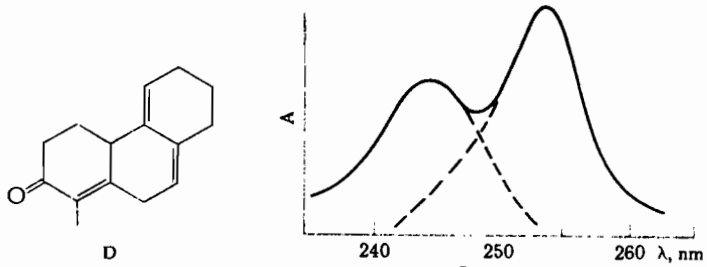
Dado que los espectros UV dependen solamente del grupo o sistema conjugado que absorbe radiación —*el cromóforo*— y se ven poco influenciados por el resto del esqueleto molecular, compuestos diferentes que poseen el mismo sistema cromofórico muestran espectros UV muy similares. Por ejemplo, las características fundamentales de los espectros de los compuestos **A** y **B** son esencialmente idénticas, dado que ambos compuestos poseen el mismo cromóforo **C**.



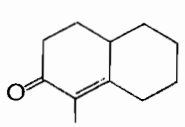
A B C

Si se sospecha que un compuesto desconocido pueda tener la estructura **B**, el compuesto más sencillo **C** puede servir como cromóforo modelo. La utilización de compuestos modelo es una práctica común en el análisis de productos naturales, resultando a menudo de gran valor para la determinación del esqueleto molecular.

Cuando dos cromóforos de una molécula se encuentran aislados uno del otro por una discontinuidad en la conjugación, el espectro UV resultante es una suma de los dos espectros individuales. Por ejemplo, el espectro observado para el compuesto **D** resulta ser aproximadamente una combinación de los espectros de los compuestos modelo **E** y **F**.

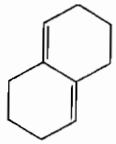


D



E

λ_{max} 254 nm (calc)



F

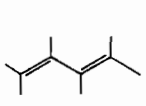
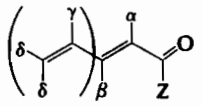
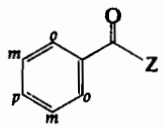
λ_{max} 245 nm (calc)

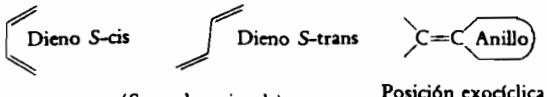
C. Cálculos empíricos

El establecimiento de un gran número de correlaciones entre espectros UV y estructuras de compuestos orgánicos ha conducido a reglas empíricas sencillas para el cálculo de longitudes de onda con absorción máxima. Los cromóforos del tipo dieno o carbonilo insaturado han recibido una atención considerable, dada su presencia en las moléculas de productos naturales complejos. El método general (denominado a menudo como reglas de Woodward-Fieser) consiste en empezar

TABLA 12-2

Correlaciones de longitud de onda en la absorción UV para cromóforos conjugados.

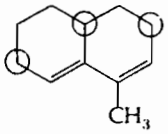
	 *Dienos*	 *Enonas* †	 *Carbonilo aromático*
Fundamental	215 nm	Z = C: 215 nm (Acíclico o anillo de 6) Z = C: 202 (anillo de 5) Z = H: 207	Z = H: 250 nm Z = C: 246 Z = OH, OR: 230
Incrementos c = c conjugado adicional	+30	+30	—
S-cis C=C—C=C†	40	40	—
Posición exocíclica	5	5	—
Sustituyentes:			
H	0	0	0
R	5	α 10 β 12 γ, δ 18	*o*, *m* 3 *p* 7
Cl	5	α 15 β 12	*o*, *m* 0 *p* 10
OH, OR	5	α 35 β 30	*o*, *m* 7 *p* 25
OCOR	0	α, β, δ 6	—
O^-	—	β 75	*o*, *m* 15 *p* 80
SR	30	β 85	—
NR_2	60	β 95	*o*, *m* 20 *p* 85

† Claves: 

(*S* = enlace simple)
Posición exocíclica de doble enlace

con una longitud de onda de absorción para el cromóforo fundamental y añadir un valor para cada sustituyente unido al sistema conjugado. Algunos de los valores empíricos más importantes se han recogido en la tabla 12-2.

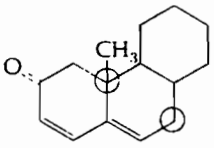
La utilización de reglas empíricas para calcular máximos de absorción UV se ilustra mejor mediante algunos ejemplos. Consideremos el dieno **G**. El cromóforo fundamental tiene un valor de 215 nm. Cuatro sustituyentes alquilo del dieno son el grupo metilo y tres átomos de carbono anulares (encerrados en una circunferencia), y son responsables de $4 \times 5 = 20$ nm adicionales. Uno de los dobles enlaces es *exocíclico* respecto a un anillo; es decir, está unido al perímetro de un anillo. Un doble enlace exocíclico adiciona otros 5 nm al valor de λ_{max}. El valor calculado de 240 nm es muy próximo al valor observado de 238 nm.



G

Fundamental	= 215 nm
4 C	= 20 nm
1 exo	= 5 nm
λ_{max}	= 240 nm (calc)

La cetona α,β-insaturada **H** tiene también un valor fundamental de 215 nm. Un doble enlace adicional suma 30 nm, y el hecho de que el doble enlace es también exocíclico justifica otros 5 nm. Los grupos alquilo (encerrados en una circunferencia) de las posiciones γ y δ adicionan 18 nm ($2 \times 18 = 36$) cada uno. Un máximo de absorción de 286 nm se compara favorablemente con el valor observado de 290 nm.



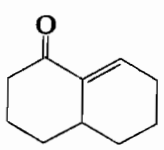
H

Fundamental	= 215 nm
C = C	= 30 nm
2C	= 36 nm
1 exo	= 5 nm
λ_{max}	= 286 nm (calc)

PROBLEMA *12-25

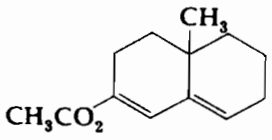
Los valores de λ_{max} para una serie de compuestos se hallan indicados abajo. Calcule los correspondientes valores de los máximos de absorción a partir de los valores empíricos.

a



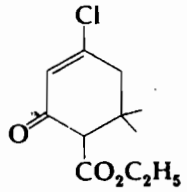
λ_{max} observada = 242 nm

b



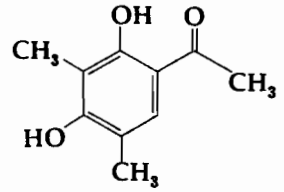
λ_{max} observada = 235 nm

c



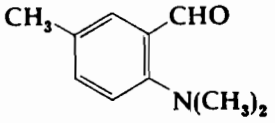
λ_{max} observada = 239 nm

e



λ_{max} observada = 286 nm

d



λ_{max} observada = 270 nm

D. Color y espectro visible

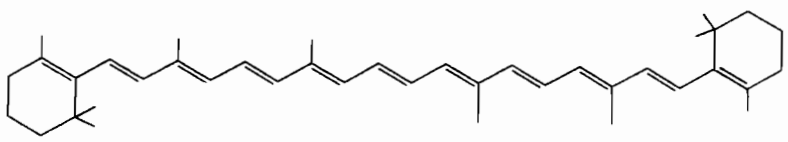
Para que el ojo humano perciba color en un objeto, éste debe absorber luz en la región visible (400 – 800 nm) del espectro electromagnético. Un objeto negro absorbe todas las longitudes de onda del espectro visible. Cuando sólo algunas de las longitudes de onda son absorbidas, se detecta color como consecuencia de las longitudes de onda que son reflejadas o transmitidas. *Se ve el color complementario del que es absorbido.* Así, un material que absorbe luz azul presenta color amarillo (tabla 12-3).

TABLA 12-3

Color observado y longitud de onda absorbida.

Luz absorbida		
$\lambda_{(nm)}$	Color	Color observado
400	Azul	Amarillo
500	Verde	Rojo
600	Amarillo	Azul
700	Rojo	Verde

Los compuestos orgánicos altamente conjugados son coloreados dado que poseen un valor de λ_{max} correspondiente a la región visible. El β-caroteno, un pigmento natural que se encuentra en las zanahorias y los tomates, tiene λ_{max} 450 nm y presenta color naranja.

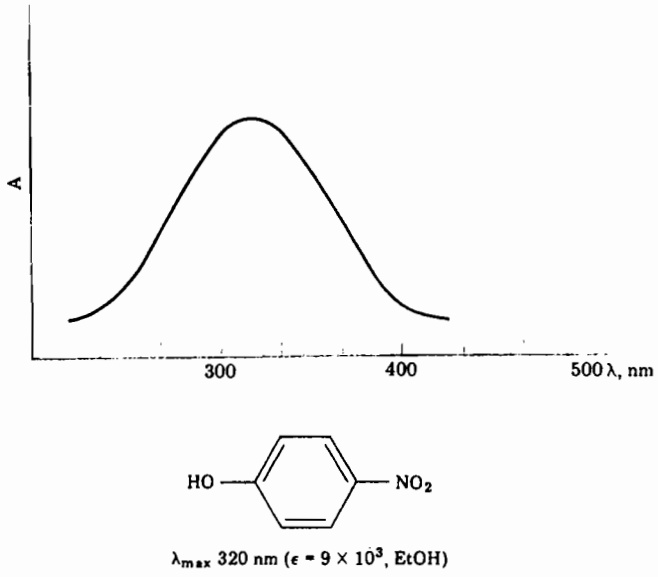


β-Caroteno

Muchos compuestos orgánicos poseen color a causa de que sus absorciones UV se extienden hasta la región visible. El compuesto bencenoide sustituido, *p*-nitrofenol, tiene λ_{max} = 320 nm. Es un compuesto amarillo pálido debido a la ligera absorción terminal que tiene lugar por encima de 400 nm (fig. 12-8).

FIGURA 12-8

Espectro de absorción del *p*-nitrofenol.

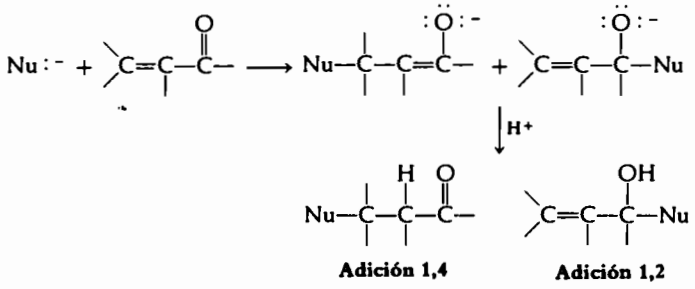


12-5 RESUMEN

A. Química de los compuestos conjugados

Los enlaces insaturados de los compuestos conjugados reaccionan de una forma que puede ser algo diferente a la de los enlaces múltiples aislados. La conjugación permite que las características electrónicas de una parte de la molécula se transfieran a otros átomos. A menudo se habla de estos compuestos como vinílogos, dado que cada enlace insaturado adicional («grupo vinilo») extiende más el centro de reacción a lo largo de la cadena molecular.

Los dobles enlaces carbono-carbono conjugados con un grupo carbonilo adquieren las características electrónicas del doble enlace carbono-oxígeno. Los nucleófilos se adicionan al átomo de carbono del alqueno mientras el oxígeno carbonílico, electronegativo, acomoda la densidad electrónica adicional. La adición a los átomos 1,4 de grupo carbonilo α,β-insaturado se conoce como adición conjugada. En algunos casos, la adición 1,2 al grupo carbonilo compite con la reacción 1,4.



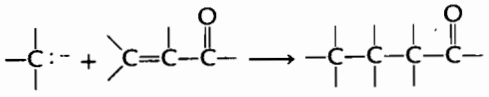
Los dienos y polienos conjugados mantienen la naturaleza nucleófila de un alqueno, pero pueden experimentar reacción en varios átomos a lo largo del sistema insaturado. La estabilización por resonancia de los intermedios de reacción y de los estados de transición se convierte en un factor importante en el control de las velocidades y en dirigir los caminos de reacción.

Los compuestos insaturados son los reactivos en una clase de cicloadiciones conducentes a la formación de anillo conocidas como reacciones pericíclicas. Estas reacciones siguen un camino estereoespecífico concertado. Su característica esencial es el recubrimiento simultáneo de los orbitales de enlace participantes, de manera que los orbitales de los reactivos se convierten suavemente en los orbitales del producto. La correlación de la simetría de los orbitales que interaccionan proporciona una base para la comprensión y la predicción del curso de las reacciones.

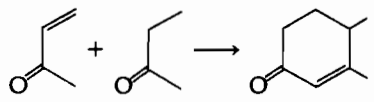
B. Reacciones de los compuestos conjugados

Adición 1,4 a compuestos carbonílicos α, β-insaturados (sec. 12-1)

a Reacción de Michael

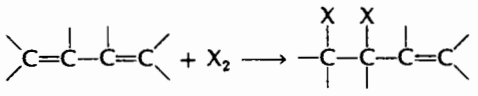


b Anelación de Robinson

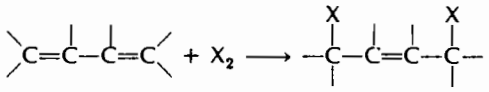


Adición de dienos (sec. 12-2)

a Adición 1,2

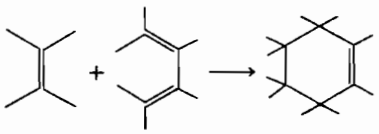


b 1,4-Addition

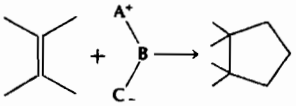


Reacciones pericíclicas (sec. 12-3)

a Cicloadición de Diels-Alder (sec. 12-3*A*)



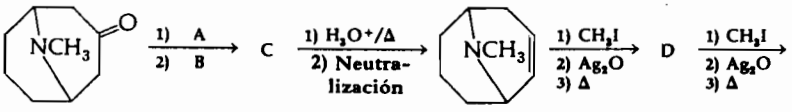
b Cicloadición 1,3-dipolar (sec. 12-3*A*).

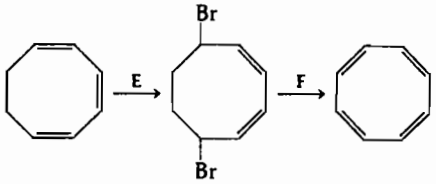


12-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

12-26 Sugiera una explicación para la observación de que la hidratación catalizada por ácido del doble enlace carbono-carbono del $CH_3CH = CHCH_2OH$ es lenta, mientras la reacción similar del $CH_3CH = CHCHO$ es muy rápida.

12-27 Complete con los reactivos y compuestos que faltan la siguiente ruta sintética al ciclooctatetraeno.





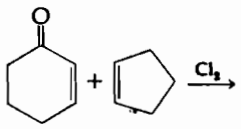
12-28 Prediga el producto mayoritario de cada una de las siguientes reacciones cuando se utilice 1 mol de cloro.

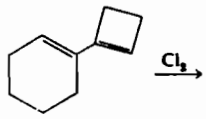
a $CH_3CH{=}C(OCH_3){-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow{Cl_2}$

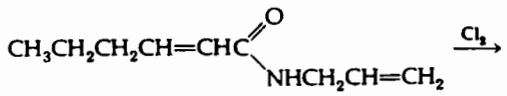
b $CH_3CH{=}C(C_2H_5){-}CH_2{-}CH{=}CH{-}CH_3 \xrightarrow{Cl_2}$

c $CH_3CH{=}CHCH_2CH_2CH{=}CHCO_2H \xrightarrow{Cl_2}$

d $CH_2{=}CHCO_2CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow{Cl_2}$

e 

f 

g 

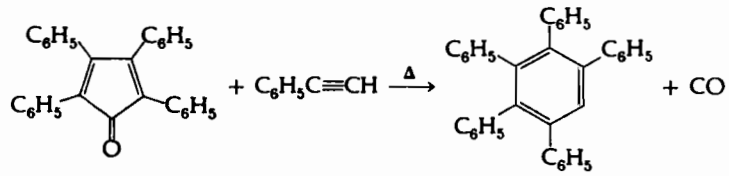
*12-29 Un compuesto $C_{10}H_{16}O_2$ consume 1 mol de hidrógeno en la hidrogenación catalítica. Su máximo de absorción UV está situado a 236 nm ($\varepsilon = 2 \times 10^4$), y su espectro IR presenta absorciones características a 1667 cm^{-1} (6,0 μm), 1620 cm^{-1} (6,2 μm) y un pico ancho muy intenso a 1100 cm^{-1} (9,1 μm). El espectro de RMN presenta picos a las siguientes posiciones de desplazamiento químico (ppm): 1,0 (*t*, 3, $J = 7$ Hz), 1-2 (*m*, 6), 2,4 (*s*, 3), 3,2 (*q*, 2, $J = 7$ Hz), 4,8 (*t*, 1), 6,2 (*t*, 1). Proponga una estructura para el compuesto.

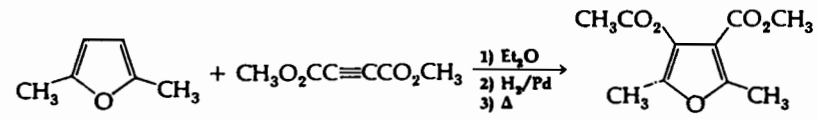
*12-30 Un compuesto, $C_6H_{10}O$, muestra un único pico de absorción UV a 240 nm ($\varepsilon \approx 10^4$).

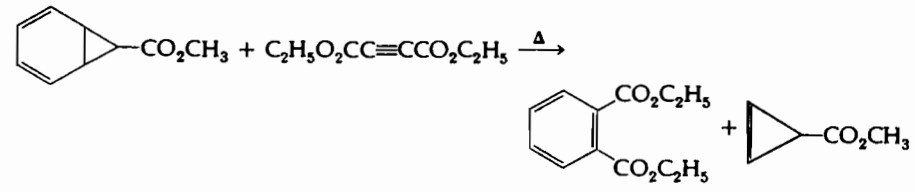
a Sugiera estructuras para el compuesto consistentes con esta información.

b El espectro de RMN muestra tres singuletes entre 2 y 3 ppm y un singulete ligeramente ensanchado a 6,1 ppm. Identifique el compuesto.

12-31 La reversibilidad de la reacción de Diels-Alder puede utilizarse para sintetizar algunos compuestos de interés. Cada una de las siguientes síntesis implica una secuencia de una cicloadición de Diels-Alder seguida de una reacción inversa de Diels-Alder (reacción retro-Diels-Alder). Utilice flechas mecanísticas para mostrar los procesos de formación y ruptura de enlaces.

a 

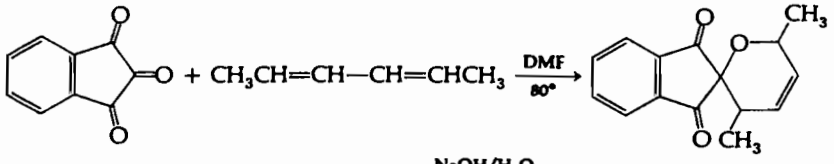
b 

c 

12-32 Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones.

a $CH_3CH{=}CHCH_2CO_2H \xrightarrow{\Delta} CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CO_2$

b



c $(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2C(CH_3){=}CHCHO \xrightarrow{NaOH/H_2O}$

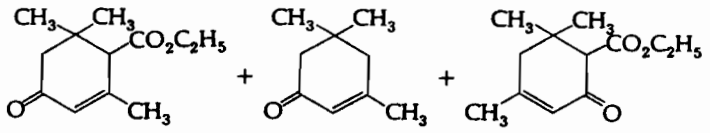
$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2CH_2COCH_3 + CH_3CHO$$

d $BrCH_2C{\equiv}CCH_2Br + Zn \xrightarrow{EtOH} CH_2{=}C{=}C{=}CH_2$

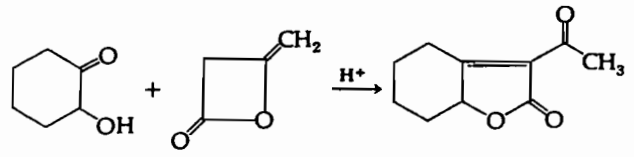
e $CH_3CH{=}CHCH{=}CHCO_2C_2H_5 + H_5C_2O_2CCO_2C_2H_5 \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ KOEt/EtOH}$

$$H_5C_2O_2C\overset{OH}{C}{=}CHCH{=}CHCH{=}CHCO_2C_2H_5$$

f $(CH_3)_2C{=}CHCOCH_3 + CH_3COCH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[C_6H_6]{ZnCl_2}$

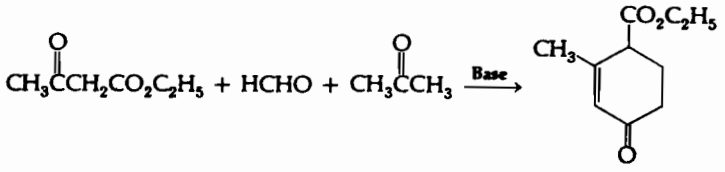


g



Diceteno

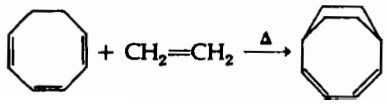
12-33 Cuando se deja reaccionar una mezcla equimolar de formaldehído, acetona y acetoacetato de etilo en presencia de una base débil, se obtiene el compuesto **A** con buen rendimiento. Utilice fórmulas estructurales para seguir el mecanismo de este proceso.

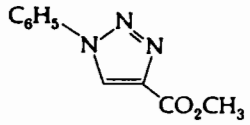


A

12-34 Lleve a cabo un análisis de simetría orbital para determinar si las siguientes transformaciones térmicas son permitidas o prohibidas.

a



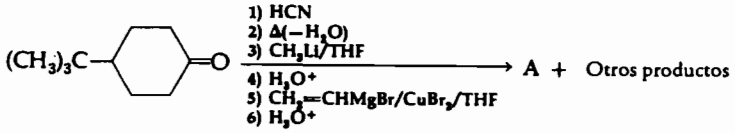
b $C_6H_5{-}N_3 + HC{\equiv}CCO_2CH_3 \xrightarrow{\Delta}$ 

***12-35** La reacción entre el compuesto **A** ($C_6H_{10}O$) y el compuesto **B** (C_3H_6O) en hidróxido sódico acuoso caliente conduce al compuesto **C** ($C_9H_{14}O$). El compuesto **C** tiene picos IR característicos a 1700 cm^{-1} (5,9 μm) y 1640 cm^{-1} (6,1 μm) y una fuerte absorción UV a 227 nm ($\varepsilon > 10^4$). Su espectro de RMN se muestra en la figura 12-9.

a Identifique el compuesto **C.**

b Justifique su formación a partir de **A** y **B.**

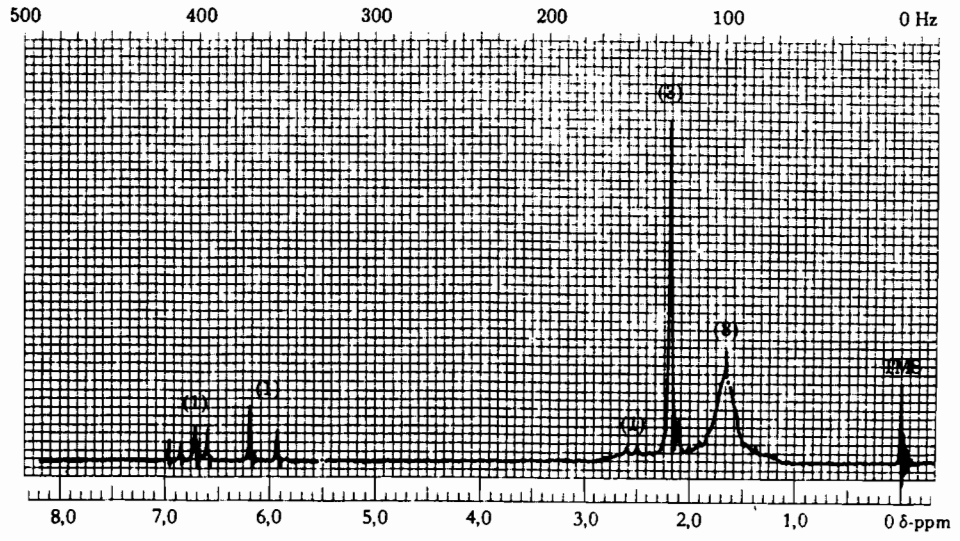
***12-36** El tratamiento de la 4-*terc*-butilciclohexanona con la siguiente secuencia de reactivos forma una mezcla de productos en la que predomina A.



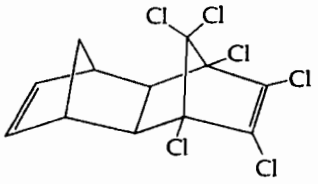
A presenta en su espectro de masas un ion molecular de baja intensidad a m/e = 208, pico base a m/e = 43 y otro pico importante a m/e = 57. Su espectro IR muestra absorciones características a 1715 cm^{-1} (5,85 μm) y 1640 cm^{-1} (6,10 μm). El espectro de RMN muestra dos multipletes anchos: uno centrado a 5,4 ppm (3) y otro centrado a 1,7 ppm (12) que incluye un pico singulete agudo a 2,0 ppm, y un singulete a 0,9 ppm (9). Identifique **A** y formule las reacciones mediante las cuales se forma.

FIGURA 12-9

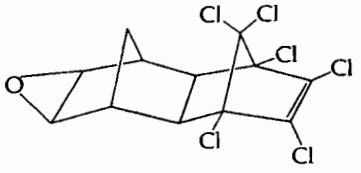
Espectro de RMN del problema 12-35



12-37 Los insecticidas Aldrín y Dieldrín se preparan por caminos sintéticos similares utilizando ciclopentadieno, hexaclorociclopentadieno y cloruro de vinilo, además de los reactivos necesarios. Sugiera una síntesis para cada uno de estos compuestos.



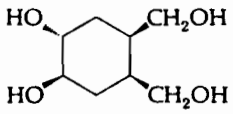
Aldrín

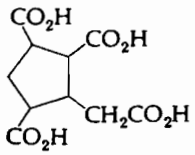


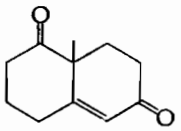
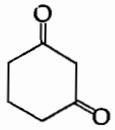
Dieldrín

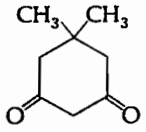
***12-38** La destilación en corriente de vapor de hojas de una planta de la especie Santolina produjo un aceite que pudo purificarse por cromatografía de gases para dar un líquido puro, de p.eb. 180-182°. El análisis elemental mostró la presencia de sólo C, H y O, y la combustión dio una composición de C = 78,90 % y H = 10,60 %. El análisis por espectrometría de masas mostró el ion molecular a m/e = 152, y el espectro UV exhibió λ_{max} = 238 nm ($\varepsilon = 2 \times 10^4$). Se observaron absorciones IR características a 1760 cm^{-1} (5,99 μm) y 1630 cm^{-1} (6,1 μm). El espectro de RMN mostró picos a 1,2 ppm (*s*, 6), 1,9 ppm (*s*, 3), 2,1 ppm (*s*, 3) y 4,9-6,2 ppm (*m*, 4). Identifique el compuesto.

12-39 Sugiera una secuencia sintética para cada una de las siguientes transformaciones:

a  a partir de anhídrido maleico y 1,3-butadieno.

b  a partir de ciclopentadieno.

c  a partir de  y otros reactivos.

d  a partir de $(CH_3)_2C{=}CHCCH_3$ (con O) y malonato de dietilo.

13 SUSTITUCIONES SOBRE CARBONO INSATURADO. COMPUESTOS AROMATICOS

13-1 AROMATICIDAD Y ESTRUCTURA DEL BENCENO

A. Un polieno cíclico. B. Estabilidad química y energía de resonancia. C. Representaciones del benceno. D. Descripción de la aromaticidad por orbitales moleculares.

13-2 MECANISMO Y ORIENTACION EN LA SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA

A. Mecanismo de adición-eliminación. B. Orientación *orto, meta y para*. C. Velocidades relativas de sustitución. D. La relación velocidad-orientación. E. Orientación en compuestos aromáticos polisustituidos. F. Complejo π intermedio.

13-3 CORRELACIONES CUANTITATIVAS DE LOS EFECTOS DE SUSTITUYENTE

A. Factores parciales de velocidad. B. La ecuación de Hammett.

13-4 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA. HETEROATOMOS COMO ELECTROFILOS

A. Nitración. B. Halogenación. C. Sulfonación. D. Taliación. E. Acoplamiento de sales de diazonio. F. Sustitución *ipso*.

13-5 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA. ELECTROFILOS CARBONADOS

A. Alquilación. B. Acilación. C. Otros métodos para la formación de enlaces carbono-arilo. D. Metalocenos.

13-6 SUSTITUCION NUCLEOFILA AROMATICA

A. El mecanismo de adición-eliminación. B. El mecanismo del catión arilo. Sales de diazonio. C. El mecanismo de eliminación-adición. Bencino.

13-7 SINTESIS CON COMPUESTOS AROMATICOS

A. Manipulación de los sustituyentes del anillo. B. Oxidación y reducción de compuestos aromáticos.

13-8 COMPUESTOS AROMATICOS POLICICLICOS

A. Fuentes de hidrocarburos aromáticos policíclicos. B. Reacciones. C. Efectos de sustituyente. D. Carcinógenos químicos.

13-9 COMPUESTOS AROMATICOS HETEROCICLICOS

A. Aromaticidad. B. Síntesis de compuestos heterocíclicos. C. Reacciones de las piridinas. D. Reacciones de los heterociclos pentagonales.

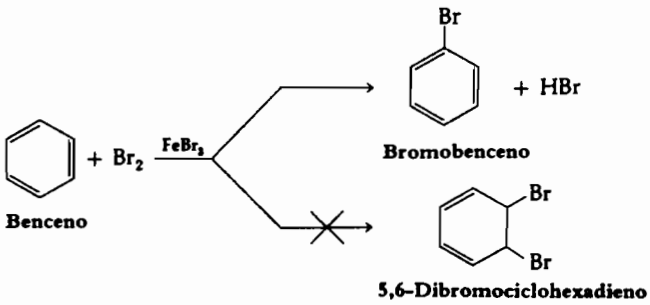
13-10 RESUMEN

A. Química de los compuestos aromáticos. B. Reacciones de los compuestos aromáticos.

13-11 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

El benceno, un hidrocarburo líquido volátil (p.eb. 80°), fue aislado por Faraday en 1825. Es la estructura fundamental de una amplia clase de sustancias, tanto de origen natural como sintéticas, conocidas como *compuestos aromáticos*. La calificación de «aromáticos» tiene su origen en los aromas característicos asociados a muchos de estos compuestos. Para el químico moderno, el término «aromaticidad» denota unas propiedades físicas y químicas específicas y no se refiere al olor de los compuestos.

El benceno representó un rompecabezas para los químicos del siglo XIX. La fórmula molecular C_6H_6, con su elevada relación carbono-hidrógeno, es indicativa de una estructura altamente insaturada. Aun así, el benceno reacciona con electrófilos de manera considerablemente más lenta que los alquenos o polienos usuales. Además, las reacciones de adición características de la mayoría de alquenos (cap. 11) no son comunes en el benceno y sus derivados. *Las reacciones de sustitución son características de los compuestos aromáticos.*



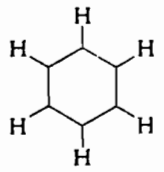
Los compuestos aromáticos cubren una gama de estructuras químicas mucho más amplia que las del benceno y sus derivados. Algunos compuestos están constituidos por dos o más anillos de benceno condensados y son conocidos como *compuestos aromáticos policíclicos* (sec. 13-8). La inclusión de átomos diferentes de carbono en la estructura cíclica conduce a una clase muy extensa de compuestos conocidos como *compuestos heterocíclicos aromáticos* (sec. 13-9).

La mayoría de las reacciones de los compuestos aromáticos se clasifican como electrófilas, pero se encontrarán también ejemplos de procesos nucleófilos. Las consecuencias de la aromaticidad, en cuanto se reflejan en las propiedades físicas y en la reactividad química, serán la guía de todo este capítulo.

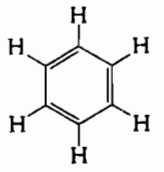
13-1 AROMATICIDAD Y ESTRUCTURA DEL BENCENO

A. Un polieno cíclico

Kekulé propuso una estructura cíclica para el benceno en 1865 (sec. 1-1). Aunque dibujó primero la fórmula estructural del benceno como un simple hexágono, añadió un año más tarde dobles enlaces alternados para dar cuenta del carácter tetracovalente del átomo de carbono.

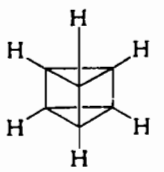


Estructura del benceno de Kekulé en 1865

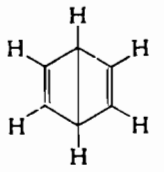


Estructura de Kekulé en 1866

La aparente inconsistencia entre la representación estructural insaturada para el benceno y la reactividad del mismo provocó que se sugirieran muchas otras estructuras. Dos de las más interesantes son el *benceno de Ladenburg* (prismano), totalmente saturado, y el *benceno de Dewar*. En los años sesenta —100 años después de la proposición de Kekulé— se sintetizaron compuestos con las estructuras de los bencenos de Ladenburg y Dewar, comprobándose que no se trataba de benceno.



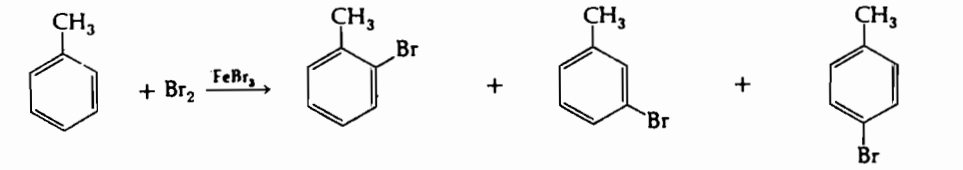
Benceno de Ladenburg



Benceno de Dewar

Kekulé se dio cuenta de que su fórmula estructural implicaba que las reacciones de sustitución del benceno deben conducir a tres productos disustituidos.

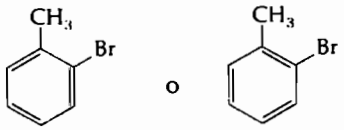
Estos fueron designados como los *isómeros orto, meta* y *para*. La existencia de estos tres isómeros fue confirmada experimentalmente, si bien su identificación era a menudo difícil.



Tolueno (Metilbenceno) — ***orto*-Bromotolueno** — ***meta*-Bromotolueno** — ***para*-Bromotulueno**

PROBLEMA 13-1 **Körner desarrolló un método para la identificación de los isómeros orto, meta y para disustituidos del benceno en base a su posterior sustitución. Uno de los isómeros da un solo benceno trisustituido; uno da dos bencenos trisustituidos; y uno da tres bencenos trisustituidos. Muestre cuál de los isómeros disustituidos encaja en cada una de estas categorías.**

Otro problema asociado a la representación de Kekulé era que deberían existir dos isómeros orto, dependiendo de cómo estuvieran situados los dobles enlaces.



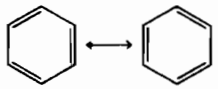
Ladenburg propuso la estructura de prismano para dar respuesta a esta cuestión. En 1872 Kekulé argumentó que sólo se había observado un isómero orto porque *todas las posiciones anulares del benceno son equivalentes*. Propuso que tenía lugar algún tipo de oscilación de enlaces alrededor del anillo para dar esta equivalencia. Las estructuras que dibujó Kekulé son idénticas a nuestras representaciones modernas de las estructuras resonantes del benceno.

PROBLEMA 13-2 **Dibuje estructuras de prismano y muestre que sólo son posibles tres isómeros disustituidos.**

B. Estabilidad química y energía de resonancia

La consecuencia experimental de la aromaticidad —*una reactividad química relativamente baja*— era ya evidente para los químicos del siglo XIX. Los tests clásicos para la insaturación, tales como la adición de bromo (sec. 11-3*A*) y la oxidación con permanganato (sec. 11-3*E*), no dan normalmente resultado positivo con el benceno. Una estabilidad similar se observa cuando otras reacciones «típicas» de alquenos se intentan con el benceno o sus derivados. Cuando tiene lugar reacción, a menudo en presencia de un catalizador, la aromaticidad se ve preservada por un proceso de sustitución. *Existe una especial estabilidad asociada al carácter aromático.*

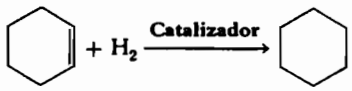
Ya se ha visto que los compuestos con dobles enlaces conjugados tienen un contenido energético inferior que los polienos similares no conjugados (sección 6-4*B*). Los compuestos conjugados son representados mediante varias estructuras resonantes, aunque admitamos que las moléculas reales son híbridos de las estructuras que contribuyen a su representación. Las dos estructuras de Kekulé, **A** y **B**, utilizadas comúnmente para representar el benceno, son energéticamente equivalentes.



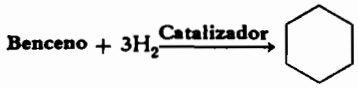
A **B**

La molécula real de benceno no es ni **A** ni **B**, sino un híbrido que es más estable que un trieno cíclico conjugado representado por nuestras fórmulas estructurales usuales. Las relaciones energéticas se presentan en la figura 13-1.

Un método para la determinación experimental de la estabilización impartida al benceno por la resonancia consiste en medir el calor de hidrogenación del benceno a ciclohexano y comparar el valor obtenido con el de algún compuesto modelo. Normalmente se elige para la comparación la hidrogenación del ciclohexeno. El ciclohexeno contiene un único doble enlace, no conjugado, y conduce por hidrogenación catalítica al mismo producto, el ciclohexano.



$\Delta H^\circ = -28{,}4$ kcal/mol (-119 kJ/mol)

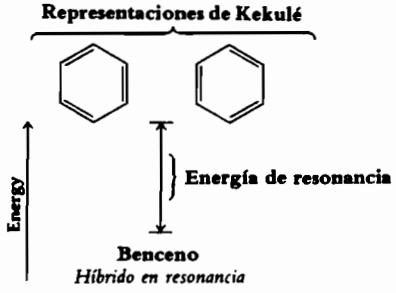


$\Delta H^\circ = -49{,}3$ kcal/mol (-206 kJ/mol)

Una hipótesis para esta comparación es que el doble enlace del ciclohexeno representa un tercio de los dobles enlaces de una molécula hipotética de benceno no conjugado. Así, el modelo predice un calor de hidrogenación para el benceno de 3X − 28,4 kcal/mol = −85,2 kcal/mol (3X − 119 kJ/mol = −357kJ/mol). El calor real de hidrogenación del benceno es −49,3 kcal/mol (−206 kJ/mol). La diferencia, *36 kcal/mol (151 kJ/mol)*, suele decirse que es la energía de estabilización o *energía de resonancia* del benceno.

FIGURA 13-1

Energías relativas del benceno respecto de las representaciones de Kekulé.



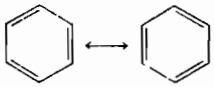
Es importante comprender que la magnitud de la energía de resonancia calculada depende del modelo experimental elegido como referencia. El ciclohexeno representa un doble enlace aislado dentro de un anillo, y se considera que es una referencia no conjugada para un tercio de la molécula de benceno. Si se consideran los dobles enlaces de la molécula de 1,3-ciclohexadieno como referencia para dos tercios de la molécula de benceno, se introduce conjugación en la referencia y la base para el cálculo cambia ligeramente.

La referencia ideal con la que podría compararse el benceno es 1,3,5-ciclohexatrieno no conjugado. ¡Pero tal compuesto no existe! Los intentos de prepararlo conducen sólo a benceno.

Todavía debe considerarse otro factor en la comparación del benceno con sistemas modelo. Todos los enlaces carbono-carbono del benceno son de igual longitud. Los modelos experimentales son alquenos típicos con diferentes longitudes para los enlaces simples y dobles (sec. 3-5). Entonces, la energía requerida para distorsionar las longitudes de enlace de cada modelo hasta las del benceno también debe considerarse. Se estima que esta energía de distorsión añade 19-38 kcal/mol (80-160 kJ/mol) a la estabilización real de la molécula de benceno. Si se dispusiera de un modelo experimental adecuado, la energía de resonancia calcula-

TABLA 13-1

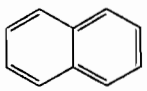
Relación de la energía de resonancia calculada para el benceno con el modelo de referencia.

Compuesto	Calor de hidrogenación a ciclohexano		Base para la comparación con benceno		Energía de resonancia calculada del benceno	
	kcal/mol	(kJ/mol)	kcal/mol	(kJ/mol)	kcal/mol	(kJ/mol)
 **Benceno**	−49,3	(−206)				
 **Ciclohexeno**	−28,4	(−119)	−85,2	(−357)	35,9	(150)
 **1,3-Ciclohexadieno**	−54,9	(−230)	−82,4	(−345)	33,1	(138)
 **1,3,5-Ciclohexatrieno (Molécula hipotética)**	−79 estimada	(−331)	−79	(−331)	30	(125)

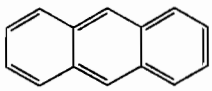
da para el benceno podría ser del orden de 60 kcal/mol (250 kJ/mol). La tabla 13-1 muestra las relaciones de las energías de resonancia calculadas con las referencias elegidas.

Comparemos la estabilización por resonancia del benceno con la de otros compuestos conjugados. En la sección 6-4*B* se vio que un dieno conjugado es alrededor de 8,5 kcal/mol (36 kJ/mol) más estable de lo que podría esperarse en base al monoalqueno relacionado. El tercer doble enlace de un trieno conjugado estabiliza la molécula en una extensión similar y confiere al 1,3,5-hexatrieno una energía de resonancia de unas 15 kcal/mol (63 kJ/mol).

Es patente que el benceno posee una estabilización que excede considerablemente la de otros compuestos poliénicos. Pero el benceno no es único a este respecto. Otros compuestos bencenoides muestran también una estabilidad incrementada. El naftaleno, por ejemplo, tiene una energía de resonancia de cerca de 61 kcal/mol (255 kJ/mol) y el antraceno de 84 kcal/mol (351 kJ/mol). Todos éstos son ejemplos de compuestos aromáticos, y todos ellos poseen la propiedad especial de la aromaticidad.



Naftaleno



Antraceno

PROBLEMA 13-3

Otro método para determinar la energía de resonancia del benceno es comparar el calor de combustión del benceno con el calculado a partir de energías promedio de enlace del hipotético 1,3,5-ciclohexatrieno y sus productos de combustión.

$$C_6H_8(g) + {}^{15}/_{2}O_2(g) \longrightarrow 6CO_2(g) + 3H_2O(g)$$

Estos datos son:

$\Delta H^\circ_{exp.} = 789$ kcal/mol (-3300 kJ/mol)

$\Delta H^\circ_{calc.} = 827$ kcal/mol (-3460 kJ/mol)

a ¿Es comparable la energía de resonancia obtenida por este método con la obtenida a partir de los calores de hidrogenación?

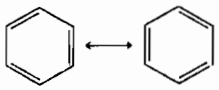
b Dibuje un diagrama que muestre los niveles energéticos relativos para el calor de combustión del benceno y para el de la molécula hipotética no conjugada.

C. Representaciones del benceno

Una fórmula de Kekulé con enlaces sencillos y dobles alternados en un hexágono regular es la representación habitual del benceno. No obstante, sabemos que no es una imagen verdadera de la molécula, dado que los enlaces simples y dobles se convierten en equivalentes en el híbrido de resonancia real.

Otra representación del benceno es un círculo cerrado dentro de un hexágono. Esta fórmula indica una interacción igual entre los electrones π y su uso es más

simple que dibujar ambas fórmulas de Kekulé o la todavía más molesta imagen de orbitales moleculares para el benceno (sec. 13-1*D*).



Notación de resonancia



Representación deslocalizada

Una desventaja de la representación deslocalizada del benceno es que no indica el número de electrones enlazantes, tal como la hace cualquiera de las fórmulas de Kekulé. Dado que las reacciones del benceno y los compuestos bencenoides relacionados generalmente implican electrones π, es más conveniente una fórmula que muestre los enlaces simples y dobles para desarrollar mecanismos de reacción. Normalmente se utilizará una cualquiera de las fórmulas de Kekulé para representar el benceno.

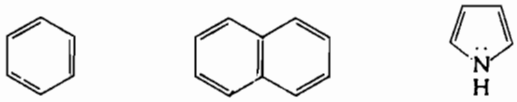
D. Descripción de la aromaticidad por orbitales moleculares

En el capítulo 3 se vio cómo pueden utilizarse los orbitales moleculares para la descripción del enlace en las moléculas orgánicas. Posteriormente, se han utilizado normalmente las representaciones de enlaces de valencia, menos molestas, en las que una línea representa un par de electrones enlazantes. Volvemos ahora brevemente al método de orbitales moleculares como ayuda para la comprensión de la especial estabilidad asociada a los sistemas aromáticos.

PROBLEMA 13-4 **Dibuje una representación del benceno que muestre los orbitales *p* interaccionantes de los seis átomos de carbono.**

En 1931 Hückel propuso que los polienos cíclicos conjugados serán particularmente estables cuando el número de electrones en sus estructuras cíclicas sea $4n + 2$, siendo n un número entero (es decir, 0,1,2,3,...). Esta *regla de Hückel* para la aromaticidad, de gran utilidad, ha estimulado un número considerable de investigaciones encaminadas a la síntesis de diversos anillos insaturados para comprobar su aromaticidad.

Las moléculas aromáticas pueden ser neutras o cargadas. Los electrones de aquellas que poseen un carbocatión interaccionan a través de un orbital *p* vacío. Uno de los orbitales *p* que interaccionan se encuentra doblemente ocupado en las moléculas carbaniónicas. Los compuestos heterocíclicos aromáticos (sec. 13-9) pueden implicar un orbital del heteroátomo en el sistema conjugado. Un requisito importante de la aproximación por orbitales moleculares es que los átomos unidos unos a otros en el sistema conjugado deben ser coplanares o aproximadamente coplanares para permitir el máximo recubrimiento de los orbitales *p* que soportan los $4n + 2$ electrones.

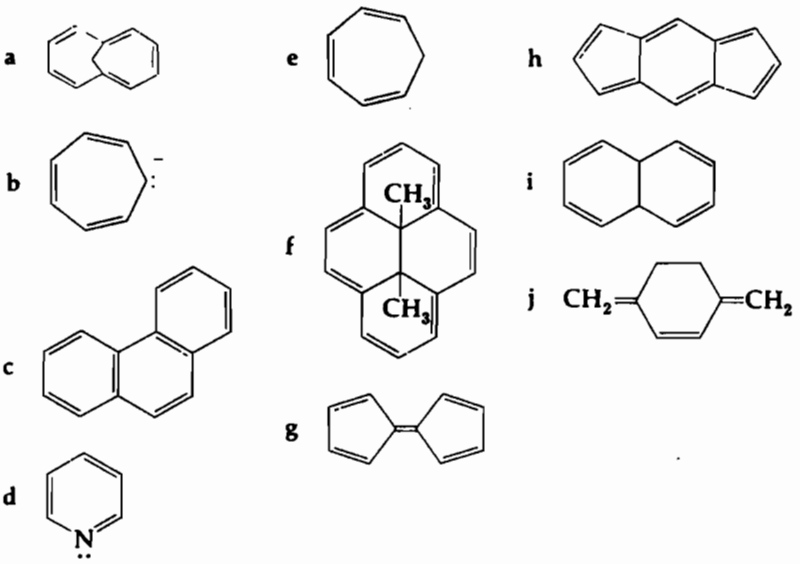


Benceno $4n + 2 = 6;\ n = 1$ **Naftaleno** $4n + 2 = 10;\ n = 2$ **Pirrol** $4n + 2 = 6;\ n = 1$



Catión ciclopropenilo $4n + 2 = 2;\ n = 0$ **Anión ciclopentadienilo** $4n + 2 = 6;\ n = 1$ **Catión cicloheptatrienilo** $4n + 2 = 6;\ n = 1$

PROBLEMA 13-5 **Prediga cuáles de los siguientes compuestos es de esperar que muestren propiedades aromáticas.**



Los compuestos cíclicos conjugados que poseen sólo $4n$ electrones no cumplen la regla de Hückel. Se dice a menudo que son *antiaromáticos*, y en algunos casos se encuentra que se hallan desestabilizados respecto a modelos no conjugados.



Anión ciclopropenilo $4n = 4;\ n = 1$ **Ciclobutadieno** $4n = 4;\ n = 1$ **Catión ciclopentadienilo** $4n = 4;\ n = 1$

Hückel dio una explicación para su regla $4n + 2$ basada en la teoría de orbitales moleculares. Consideremos la molécula de benceno. Seis orbitales p (uno de cada átomo de carbono) se han combinado para dar los seis orbitales moleculares del sistema π. Sus niveles energéticos se han indicado en la figura 13-2.

Las energías de los electrones asignados a los diferentes orbitales moleculares pueden compararse con la energía de un electrón asignado a un orbital atómico p de un átomo de carbono aislado. Algunos orbitales tienen una energía inferior a la

FIGURA 13-2

Diagrama de energía de los orbitales moleculares para los electrones π del benceno.

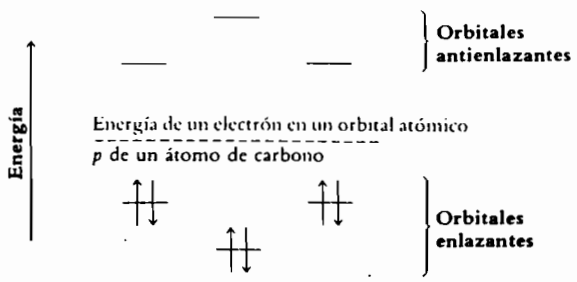
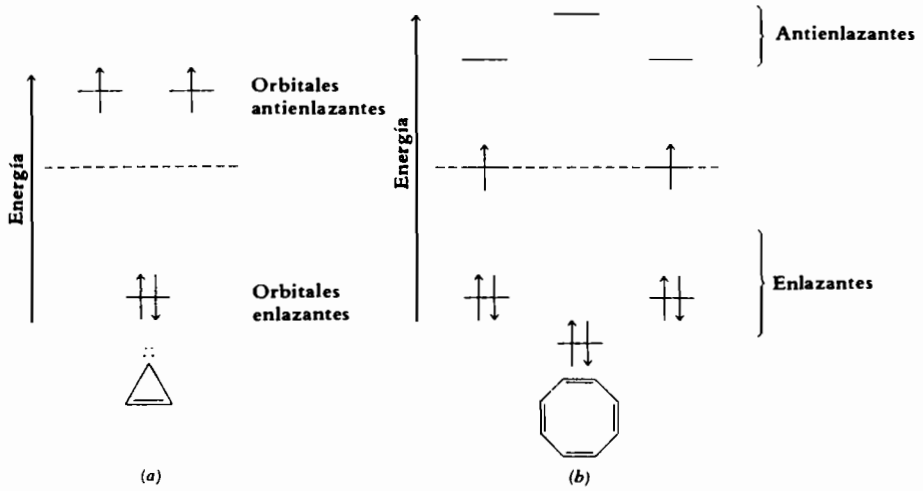


FIGURA 13-3

Diagramas de energía de los orbitales moleculares del anión ciclopropenilo y del ciclooctatetraeno.



de un orbital p y otros la tienen superior. Nótese que dos de los pares de orbitales moleculares del benceno tienen idéntica energía. Se denominan *orbitales degenerados*.

Podemos asignar ahora los seis electrones disponibles a los orbitales moleculares empezando por el nivel energético inferior. Los seis electrones llenan completamente los orbitales moleculares enlazantes. Esta es una disposición energéticamente favorable —relacionada a veces con la configuración electrónica de gas noble— característica de las moléculas aromáticas.

Un tratamiento similar por orbitales moleculares del ciclooctatetraeno plano o del anión ciclopropenilo da resultados diferentes (fig. 13-3). De acuerdo con la regla de Hund (sec. 3-1C), los dos últimos electrones están situados en orbitales degenerados *sin aparearse*. Estas configuraciones electrónicas son energéticamente desfavorables y los dos compuestos no presentan propiedades aromáticas.

PROBLEMA 13-6

Los siguientes calores de hidrogenación se obtuvieron en la conversión del cicloocteno y del 1,3,5,7-ciclooctatetraeno en ciclooctano.

$\Delta H°$ (Cicloocteno)= −23 kcal/mol (−97 kJ/mol)

$\Delta H°$ (Ciclooctatetraeno) = −101 kcal/mol (−422 kJ/mol)

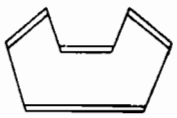
a Calcule la energía de resonancia del ciclooctatetraeno.

b ¿Cuál es el significado de este resultado?

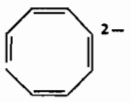
PROBLEMA 13-7

Dé una explicación para cada una de las siguientes observaciones:

a El ciclooctatetraeno existe en una conformación plegada y no en forma plana.



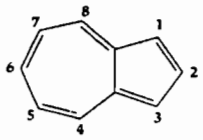
b Por contra, el dianión del ciclooctatetraeno es plano.



c El ciclooctatetraeno presenta dos longitudes diferentes para sus enlaces carbono-carbono, 1,35 A (135 pm) y 1,50 A (150 pm), mientras el dianión del ciclooctatetraeno tiene todas sus longitudes de enlace iguales, 1,41 A (141 pm).

PROBLEMA 13-8

El azuleno, un isómero del naftaleno, pertenece a la categoría de los *compuestos aromáticos no bencenoides.*



Azuleno

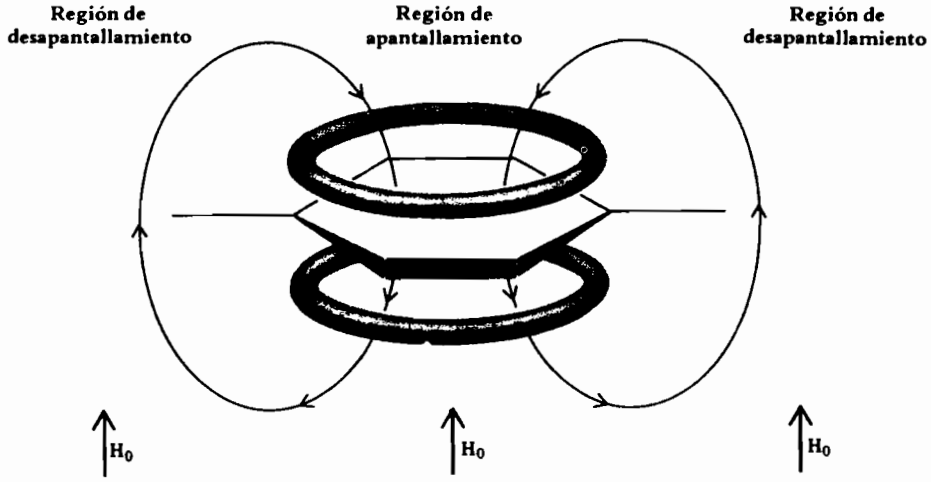
a A partir de su fórmula estructural, ¿por qué esperaría usted que el azuleno fuera aromático?

b El azuleno tiene un momento dipolar de 1,08 D. Dibuje estructuras resonantes como base para asignar la dirección del dipolo.

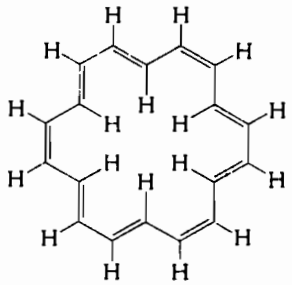
Las especiales interacciones de los electrones π del benceno y de otros compuestos aromáticos da origen a un resultado poco común cuando estos materiales se sitúan en un campo magnético. Cuando se examina el espectro de RMN protónica (sec. 5-2) del benceno, se observa que el pico de resonancia aparece a 7,3 ppm, a campo más bajo que lo observado para los alquenos. Este desapantallamiento (sec. 5-2*B*) se atribuye a la generación de una *corriente de anillo*, una circulación de los electrones π inducida por el campo magnético aplicado. La corriente de anillo, a su vez, genera un pequeño campo magnético que puede apantallar o desapantallar los átomos de hidrógeno situados en la vecindad del anillo aromático (fig. 13-4). Los átomos de hidrógeno situados en la periferia de un sistema aromático resultan normalmente desapantallados.

FIGURA 13-4

Corriente de anillo (aromática) y apantallamiento y desapantallamiento magnético asociados.



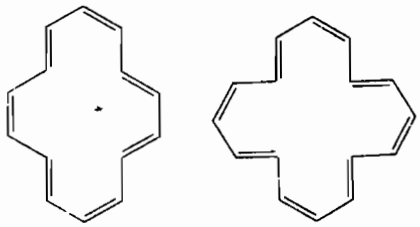
El concepto de una corriente de anillo aromático está claramente soportado por el interesante polieno cíclico conjugado conocido como [18]-anuleno. Este compuesto cumple la regla $4n + 2$ de Hückel ($n = 4$), y es suficientemente próximo a la planaridad para permitir una conjugación efectiva. Los doce protones alrededor del lado exterior de la molécula se hallan desapantallados hasta 8,8 ppm. Por su parte, los seis protones «interiores» se hallan situados en la zona apantallante del campo magnético inducido y originan un pico de resonancia a −1,9 ppm., a campo más alto que el TMS. La detección de una corriente de anillo es un criterio moderno utilizado en apoyo del carácter aromático.



[18]-Anuleno

PROBLEMA 13-9

Los compuestos macrocíclicos conjugados conocidos como anulenos se han sintetizado para comprobar diversos criterios de aromaticidad. Los compuestos se designan mediante el número de átomos del sistema conjugado. (El benceno se denominaría [6]-anuleno.) ¿Cuál de los anulenos dibujados a continuación esperaría usted que exhibiera carácter aromático?

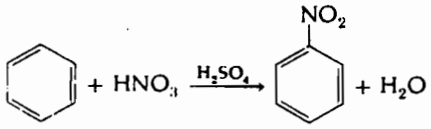


[14]-anuleno [16]-anuleno

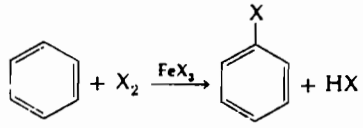
13-2 MECANISMO Y ORIENTACION EN LA SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA

Tres de los ejemplos más comunes de la sustitución aromática son la nitración, la halogenación y la acilación.

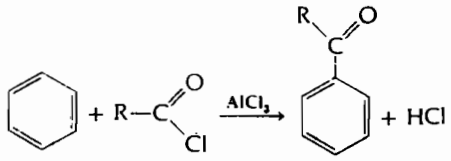
Nitración



Halogenación



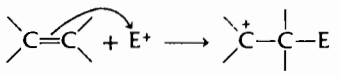
Acilación



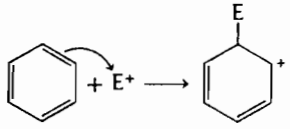
Una característica común a estas reacciones es la utilización de un catalizador ácido. En la nitración se utiliza un ácido más fuerte que el nítrico. La halogenación y la acilación generalmente utilizan ácidos de Lewis. Estas son condiciones experimentales típicas de procesos electrófilos. Veamos cómo una gran variedad de reacciones pueden ser explicadas mediante un mecanismo general de sustitución electrófila.

A. Mecanismo de adición-eliminación

La sustitución electrófila sobre un anillo aromático tiene alguna semejanza con las adiciones electrófilas expuestas en el capítulo 11. El primer paso es en ambas la adición de un electrófilo a un carbono insaturado de la sustancia reaccionante.



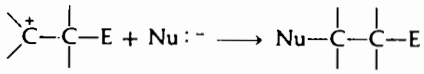
Adición electrófila a un alqueno



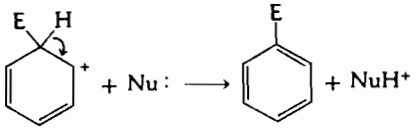
Adición electrófila a un anillo aromático

Pero la semejanza se acaba en este punto. Mientras el carbocatión formado a partir del alqueno adiciona generalmente un nucleófilo para dar el producto de adición global, el intermedio generado a partir del sustrato aromático cede un catión a algún nucleófilo presente, formándose el producto de sustitución.

Alqueno:



Aromático:



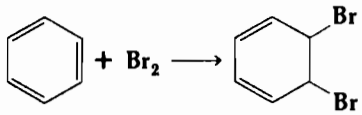
Puede verse aquí el papel de la aromaticidad para gobernar el mecanismo de una reacción química. Una gran cantidad de energía —la energía de resonancia— se perdería si tuviera lugar la adición sobre el anillo bencénico en vez de la sustitución. *La sustitución es casi siempre el resultado de las reacciones (electrófilas o nucleófilas) sobre un anillo aromático.*

PROBLEMA 13-10

La adición de bromo a un alqueno es exotérmica en cerca de 30 kcal/mol (125 kJ/mol), mientras que la adición al benceno se estima que es endotérmica en cerca de 2,5 kcal/mol (10 kJ/mol).



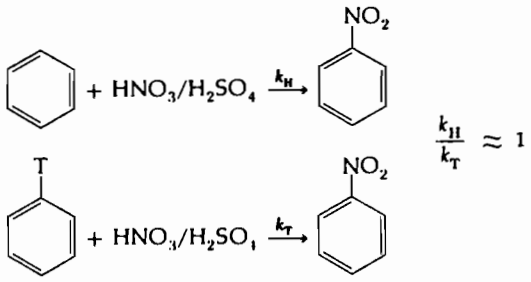
$\Delta H°$ = −30 kcal/mol (−125 kJ/mol)



$\Delta H° \approx$ 2.5 kcal/mol (10 kJ/mol)

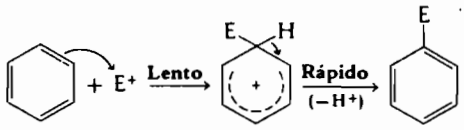
Justifique esta diferencia energética.

Un número considerable de datos experimentales dan soporte al mecanismo de adición-eliminación para la sustitución electrófila aromática. Es un importante experimento se compararon las velocidades de nitración del benceno y de benceno marcado con el isótopo del hidrógeno, tritio. El experimento cinético mostró esencialmente la no existencia de diferencias en la velocidad cuando el grupo nitro reemplazaba a hidrógeno o tritio. *No había efecto isotópico cinético significativo* (sección 10-1*A*).



$$\frac{k_H}{k_T} \approx 1$$

Estos resultados muestran que la pérdida de un protón o de catión tritio no tiene lugar durante el paso que controla la velocidad. Consecuentemente, debe haber como mínimo dos pasos en la secuencia de sustitución. Resultados similares obtenidos a partir de otras reacciones permiten formular el siguiente mecanismo general para la sustitución electrófila aromática.



PROBLEMA 13-11 **Dibuje un diagrama de perfil de energía para la sustitución electrófila del benceno y del benceno tritiado. Utilice escalas similares de forma que puedan compararse las energías. Indique por qué no se observa efecto isotópico cinético.**

PROBLEMA 13-12

a Escriba una expresión de la velocidad para el proceso de sustitución electrófila aromática en dos pasos.

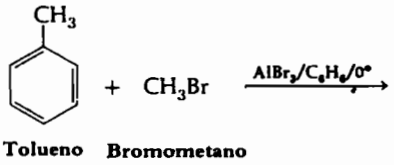
b Un camino de reacción en una sola etapa fue también considerado como posible mecanismo de la sustitución. Dibuje el estado de transición para tal camino de reacción e indique por qué es inconsistente con los datos experimentales.

B. Orientación *orto, meta* y *para*

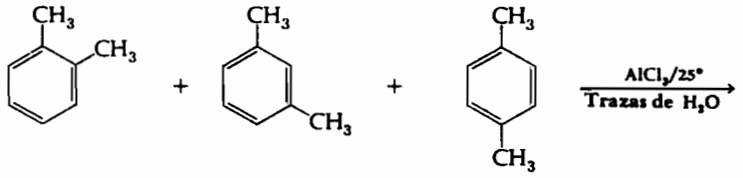
Una de las primeras observaciones en los estudios de la sustitución aromática fue que un sustituyente preexistente en el anillo aromático dirige la posición de una posterior sustitución. El hecho de que un grupo sustituyente puede tener una notable influencia sobre el curso de una reacción química no es nuevo para nosotros. Ya se ha visto que los sustituyentes pueden influir la posición del

equilibrio entre reactivos y productos (por ejemplo, en la acidez de los ácidos carboxílicos, sec. 6-2) o en las velocidades de reacción (por ejemplo, en la reacción S_N1, sec. 9-3C). En el primer caso, las energías relativas de reactivo y producto resultan modificadas, mientras que en el segundo la observación experimental resulta de un cambio en la diferencia energética entre reactivos y estado de transición, es decir, en la energía de activación.

La orientación en la sustitución aromática es normalmente consecuencia del control cinético en la formación de los productos (sec. 12-2B) y guarda sólo una relación limitada con las estabilidades termodinámicas de los productos. La metilación del tolueno (una alquilación de Friedel-Crafts, sec. 13-5A), por ejemplo, resulta principalmente en la formación de los productos orto y para, mientras que la equilibración conduce mayoritariamente al producto con orientación meta.



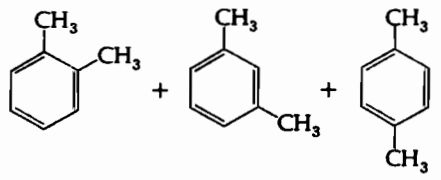
Tolueno **Bromometano**



***o*-Xileno** (1,2-Dimetilbenceno) **54 %**

***m*-Xileno** (1,3-Dimetilbenceno) **17 %**

***p*-Xileno** (1,4-Dimetilbenceno) **29 %**



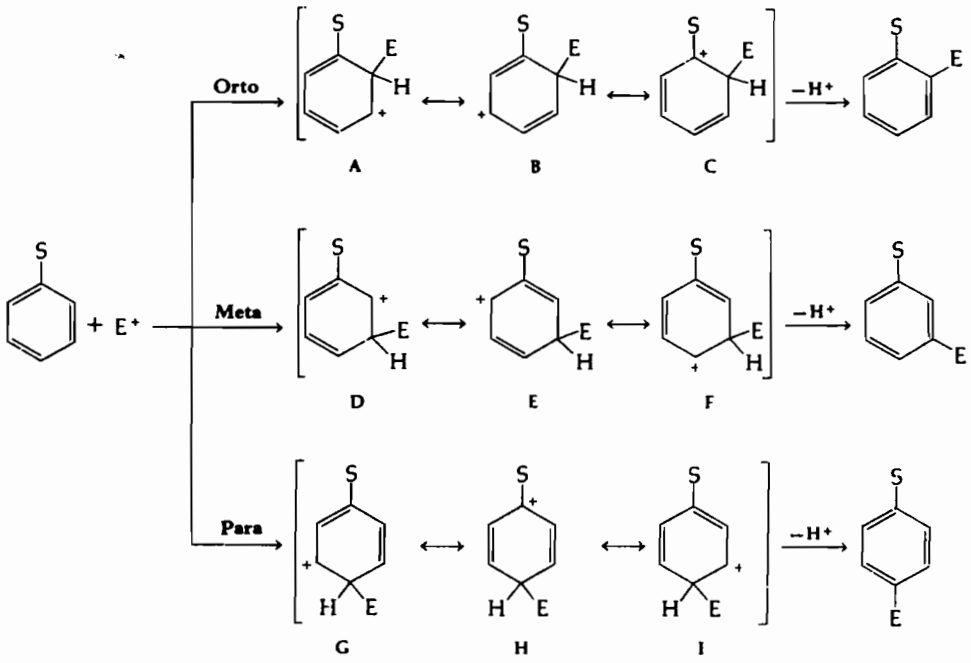
3 % **69 %** **28 %**

Para explicar el efecto orientador de un sustituyente en el curso de la sustitución electrófila aromática, consideremos las velocidades relativas de formación de los cationes ciclohexadienilo intermedios que conducen a cada uno de los productos observados. Hacemos la suposición ordinaria (sec. 6-5C) de que los estados de transición de estos procesos endoérgicos serán muy parecidos, tanto energética como geométricamente, a los intermedios. Consideremos la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno de un anillo de benceno que contiene un sustituyente (S) por un electrófilo (E^+). Puede formarse una mezcla de productos orto, meta y para (fig. 13-5).

Dado que todos los productos se originan con los mismos materiales de partida, la partición en diferentes productos debe estar relacionada con la energía

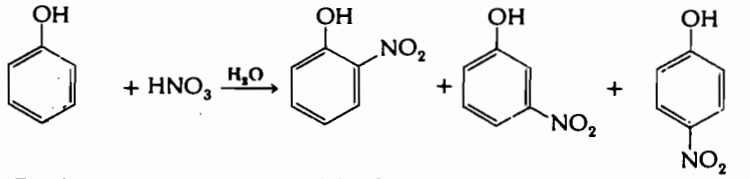
FIGURA 13-5

Estructuras de los intermedios en la sustitución orto, meta y para.



de activación relativa de cada reacción. Aunque el catión ciclohexadienilo formado se halla en los tres casos estabilizado por resonancia, existen importantes diferencias. Tanto el intermedio orto como el para poseen una forma resonante en la que la carga positiva es adyacente al sustituyente (estructuras C y H), mientras el intermedio meta no la posee. *La influencia de un sustituyente —tanto si es favorable como si es desfavorable al proceso de sustitución— será más efectiva en las posiciones orto y para.*

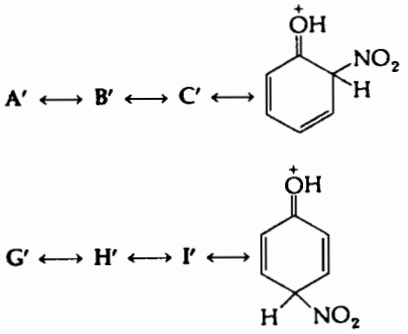
Dos ejemplos muestran cómo esta imagen teórica encaja con los resultados experimentales. La nitración (sec. 13-4*A*) del fenol conduce de forma casi exclusiva a los productos de sustitución orto y para.



Fenol (Hidroxibenceno) | ***o*-Nitrofenol** 55% | ***m*-Nitrofenol** <1% | ***p*-Nitrofenol** 45%

El grupo hidroxilo es un sustituyente dador de electrones (sec. 6-4), y tiene la capacidad de estabilizar el catión ciclohexadienilo intermedio. Cuando tiene lugar la adición en orto o en para, se produce deslocalización de la carga positiva entre el

átomo de oxígeno hidroxílico y el anillo. Una cuarta estructura contribuye favorablemente al híbrido de resonancia y rebaja la energía del intermedio. No tiene lugar una interacción similar durante la sustitución en meta. Se dice que el grupo hidroxilo *orienta orto-para* en la sustitución electrófila aromática.

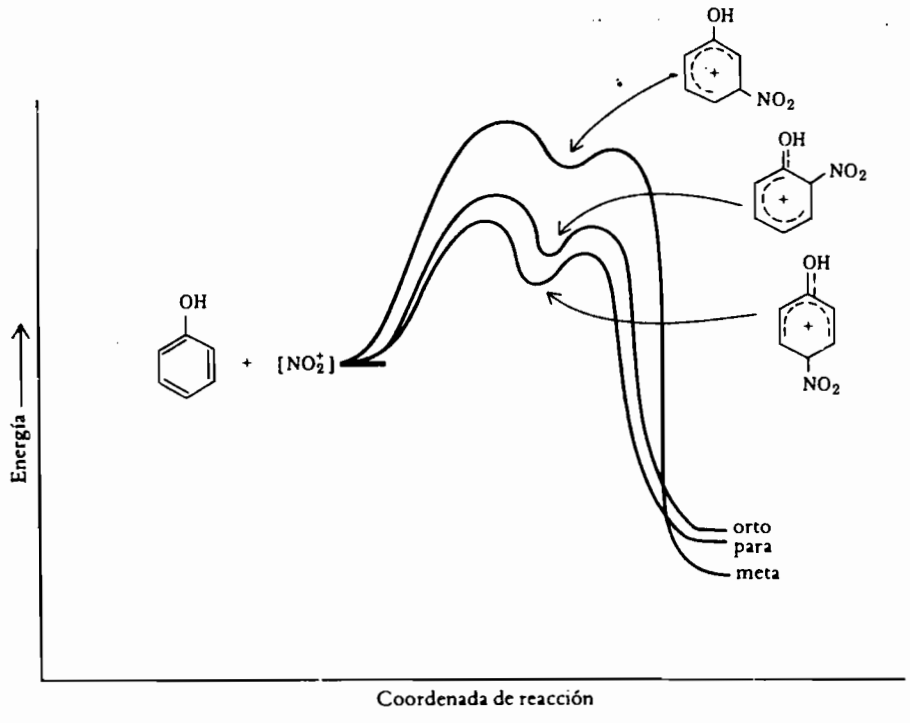


(A′, B′, etc., representan S = OH y E = NO_2 para A, B, etc., en la fig. 13-5)

Un diagrama de perfil de energía (fig. 13-6) muestra las energías relativas para las sustituciones orto, meta y para del fenol. Nótese que el camino de reacción que conduce a sustitución orto es de energía superior al que conduce a sustitución para, a pesar de que la conjugación directa entre el sustituyente y los cationes debe ser equivalente. La congestión estérica y, en algunos casos, las interacciones electrostáticas desfavorables tienden a disminuir la reactividad de la posición orto.

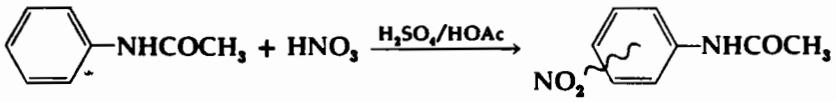
FIGURA 13-6

Energías relativas de la nitración orto, meta y para del fenol.



PROBLEMA 13-13

Dada la nitración de la acetanilida.

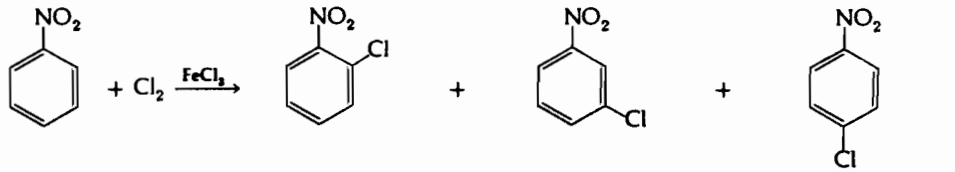


Acetanilida

a Considere los intermedios de reacción para justificar la formación casi exclusiva de los productos orto y para.

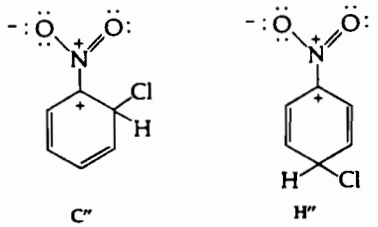
b Sugiera por qué sólo un 20 % del producto es orto.

Un segundo ejemplo es la cloración (sec. 13-4*B*) del nitrobenceno, donde el isómero meta es el producto de sustitución mayoritario.



Nitrobenceno **o-Cloronitrobenceno 1 %** **m-Cloronitrobenceno 95 %** **p-Cloronitrobenceno 4 %**

El grupo nitro es atrayente de electrones (sec. 6-4) y posee una carga positiva formal sobre el átomo de nitrógeno. Cuando se consideran las estructuras resonantes asociadas a los intermedios a lo largo de los tres caminos de sustitución, es nuevamente obvio que las estructuras C'' y H'' para las sustituciones orto y para proporcionan la interacción más próxima entre el catión y el grupo sustituyente. Sin embargo, en este caso las interacciones son desfavorables a causa de que dos cargas positivas se encuentran situadas sobre átomos adyacentes.



C'' H''

El resultado de esta interacción desfavorable es una *desestabilización de los intermedios* que conducen a la sustitución orto o para. Consecuentemente, el camino de reacción para la sustitución meta se convierte en el relativamente más favorable. El grupo nitro *orienta a meta* en la sustitución electrófila aromática.

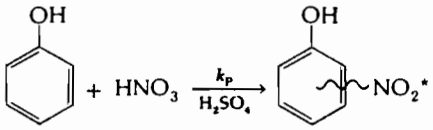
PROBLEMA 13-14

Dibuje un diagrama de perfil de energía para la cloración del nitrobenceno.

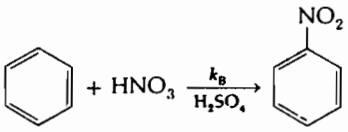
C. Velocidades relativas de sustitución

Hemos atribuido la orientación a orto-para por un grupo hidroxilo a la estabilización del catión intermedio ciclohexadienilo mediante la donación de electrones

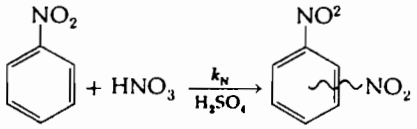
por parte del átomo de oxígeno. La estabilización del intermedio de reacción tiene otra consecuencia experimental. La velocidad de nitración del fenol es aproximadamente 1.000 veces mayor que la del benceno. Un incremento similar en la velocidad se observa en otras reacciones relacionadas del fenol. El hidroxilo es un poderoso grupo *activante* en la sustitución electrófila aromática.



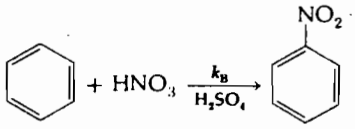
$k_P/k_B \approx 1{,}000$



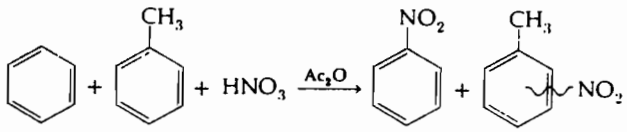
El mismo enfoque mecanístico se utiliza para predecir las velocidades relativas de sustitución electrófila en el nitrobenceno. El grupo nitro es un sustituyente que orienta a meta y que posee un efecto desestabilizante sobre el catión ciclohexadienilo intermedio. No es sorprendente que el nitrobenceno experimente la sustitución de forma considerablemente más lenta que lo hace el benceno. El nitro es un importante grupo *desactivante* en la sustitución electrófila aromática.



$k_N/k_B \approx 10^{-8}$



Las velocidades de las sustituciones electrófilas aromáticas suelen ser difíciles de medir directamente. A menudo pueden obtenerse datos sobre velocidades relativas de reacción a través de experimentos competitivos. Una mezcla de los sustratos que se investigan se hace reaccionar con una cantidad inferior a la estequiométrica del reactivo. Se separa a continuación la mezcla de productos y se determina el porcentaje molar de cada producto. El resultado constituye una medida directa de las velocidades relativas de reacción de los sustratos. Los siguientes datos experimentales demuestran que el tolueno es aproximadamente 24 veces más reactivo frente a la nitración que el benceno.



(Cantidades equimoleculares) 4% 96%

* El enlace ondulado significa que no se indica una posición particular de sustitución. En este caso se forma una mezcla de orto, meta y para nitrofenoles.

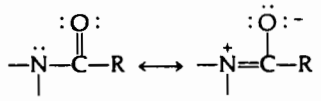
PROBLEMA 13-15 **Se trató una mezcla equimolar de benceno y tolueno con una pequeña cantidad de ácido hipocloroso acuoso. El producto monoclorado contuvo un 98,4 % de clorotolueno y un 1,6 % de clorobenceno. ¿Cuál es la reactividad relativa del tolueno y del benceno en esta reacción?**

D. La relación velocidad-orientación

Los datos que se acaban de presentar forman parte de un esquema general de efectos del sustituyente en la sustitución electrófila aromática. Los sustituyentes que *activan* una molécula aromática (respecto al benceno) frente a la sustitución, también *orientan* al electrófilo a las posiciones *orto* y *para*. Los sustituyentes que *desactivan* la molécula aromática en la reacción de sustitución generalmente *orientan a meta*. Los efectos de los sustituyentes más importantes sobre la velocidad y orientación en la sustitución electrófila aromática se han resumido en la tabla 13-2.

Los grupos activantes más efectivos son los capaces de estabilizar el catión intermedio ciclohexadienilo por conjugación. Los grupos amino e hidroxilo pertenecen a esta categoría.

Cuando la asequibilidad para la conjugación de los electrones del heteroátomo decrece, la influencia activante disminuye. Por ejemplo, la conversión de un grupo amino en una amida deslocaliza parte de la densidad electrónica del nitrógeno hacia el grupo carbonilo (sección 8-1*B*) y la influencia del sustituyente se ve reducida. Como se verá, tales cambios simples en la estructura de los sustituyentes son en ocasiones útiles durante la síntesis de compuestos aromáticos (sección 13-7).



Se ha visto anteriormente que los grupos alquilo y arilo son dadores débiles de electrones (sec. 6-4). Estos sustituyentes caen en la categoría de los grupos activantes que orientan a orto-para.

TABLA 13-2

Efecto de los sustituyentes en la velocidad y orientación de la sustitución electrófila aromática.

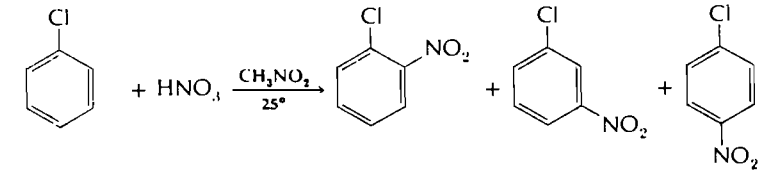
Sustituyente	Efecto en la velocidad	Orientación
$-\ddot{N}R_2$, $-\ddot{N}H_2$, $-\ddot{O}H$, $-\ddot{O}:^-$	Fuertemente activante	*o, p*
$-\ddot{N}CR$, $-\ddot{O}CR$, $-\ddot{O}R$	Activante	*o, p*
$-R$, $-Ar$	Débilmente activante	*o, p*
$-H$	(Referencia para la comparación)	
$-\ddot{X}:$, $-CH_2X$	Débilmente desactivante	*o, p*
$-NO_2$, $-SO_3H$, $-C=O$, $C\equiv N$, $-\overset{+}{N}R_3$, $-\overset{+}{S}R_2$, $-CF_3$	Fuertemente desactivante	*m*

Los grupos atrayentes de electrones, tales como carbonilo, nitro y los iones onio cargados positivamente, son poderosamente desactivantes y orientan a meta. Desestabilizan el catión ciclohexadienilo intermedio a través de una interacción desfavorable entre cargas positivas adyacentes. Nótese que el grupo amino, fuertemente activante, se vuelve fuertemente desactivante cuando se convierte en un catión onio.

$$-\ddot{N}(CH_3)_2 \overset{H^+}{\rightleftharpoons} -\overset{+}{N}H(CH_3)_2$$

o,p-Activante *m*-Desactivante

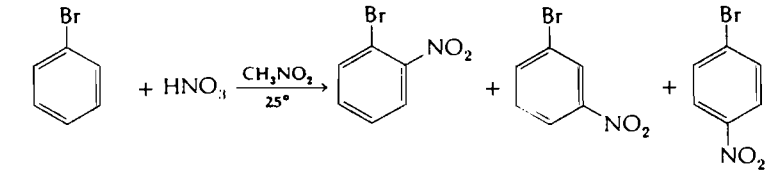
Los halógenos son considerablemente más electronegativos que el carbono (sec. 1-4). El cloro- y el bromobenceno poseen un momento dipolar de aproximadamente 1,6 D como consecuencia de la atracción de electrones hacia el átomo de halógeno. El efecto atrayente de electrones del halógeno desactiva el anillo aromático frente a la sustitución electrófila.



Clorobenceno

orto	meta	para
29 %	1 %	70 %

Cloronitrobencenos

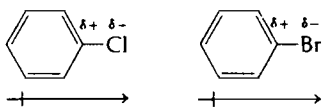


Bromobenceno

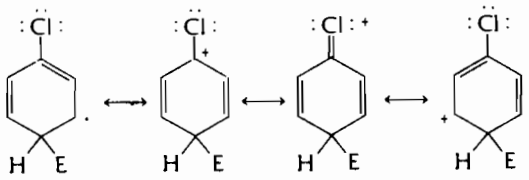
orto	meta	para
37 %	1 %	62 %

Bromonitrobencenos

Los halógenos constituyen la única excepción importante a estas generalizaciones y proporcionan una interesante dualidad en su efecto sobre la sustitución electrófila aromática. Los bromo- y clorobencenos experimentan la nitración con una velocidad cerca de treinta veces inferior a la del benceno. Sus átomos de halógeno son sustituyentes desactivantes, si bien la orientación de la sustitución es orto-para. ¿Cómo puede explicarse esta desviación de los resultados esperados?



No obstante, los halógenos poseen también pares electrónicos no compartidos que pueden deslocalizarse hacia el anillo bencénico. La orientación a orto-para se hallará favorecida, en la medida en que tal donación electrónica tenga lugar en el intermedio. Los halógenos presentan un equilibrio entre la atracción de electrones por vía inductiva y la donación de electrones por vía conjugativa.

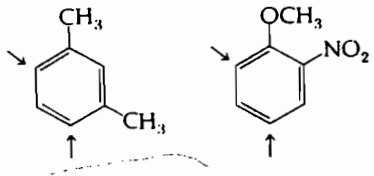


PROBLEMA 13-16 **Aunque los átomos de nitrógeno y oxígeno son más electronegativos que los de carbono, los momentos dipolares de la anilina y el anisol están dirigidos hacia el anillo bencénico. Dé una explicación a esta observación experimental.**

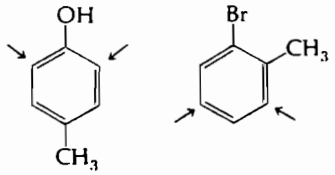
E. Orientación en compuestos aromáticos polisustituidos

Se ha considerado hasta ahora el efecto de un único sustituyente en la orientación de la sustitución electrófila aromática. A menudo existe más de un grupo situado en el anillo aromático. ¿Cómo interaccionan los efectos individuales de sustituyente para dirigir la sustitución?

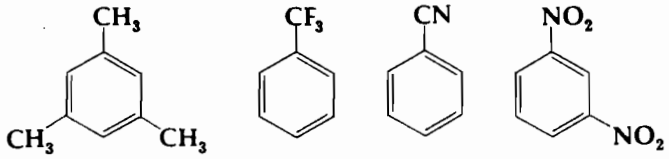
El caso más sencillo se da cuando todos los sustituyentes dirigen a un electrófilo a la misma posición. Los factores estéricos inhiben a menudo la sustitución entre dos grupos aun cuando la posición sea electrónicamente favorable. Las flechas situadas junto a las fórmulas indican las posiciones en las que tiene lugar principalmente la sustitución.

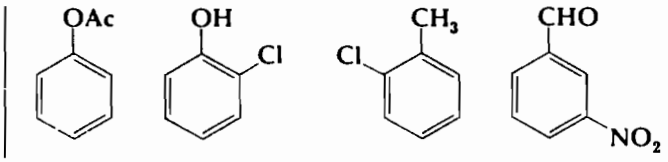


Cuando los efectos orientadores de los sustituyentes se oponen, domina el grupo más fuertemente activante.



PROBLEMA 13-17 **Indique las posiciones principales de monosustitución electrófila de cada uno de los siguientes compuestos. Indique si el compuesto se halla activado (A) o desactivado (D) respecto al benceno.**

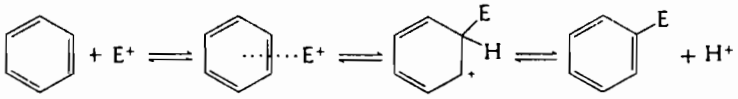




F. Complejo π intermedio

Los efectos de sustituyente recopilados en la tabla 13-2 son válidos para esencialmente todas las reacciones de sustitución electrófila, si bien se observan diferencias en el grado de orientación o de activación. Por ejemplo, se encuentra que la reactividad relativa y los porcentajes de productos orto, meta y para dependen no sólo de la reacción en concreto, sino también de la naturaleza del reactivo empleado (tabla 13-3).

Datos de este tipo han inducido a algunos químicos a proponer que un *complejo* π puede ser un intermedio importante para determinar el curso de ciertas reacciones de sustitución. El complejo π entre el sustrato y el electrófilo se forma antes que el catión ciclohexadienilo (el complejo σ), y puede influir en la velocidad de reacción.



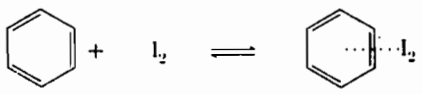
Complejo π **Complejo σ**

Los complejos entre los electrones π de un anillo aromático y un aceptor de electrones suelen denominarse *complejos de transferencia de carga*, dado que se transfiere densidad electrónica de una especie a la otra. Se conocen muchos complejos de transferencia de carga de compuestos aromáticos. En la mayoría de los casos, la interacción es débil [1-5 kcal/mol (4-20 kJ/mol)], de modo que los componentes del complejo se recuperan fácilmente.

TABLA 13-3

Dependencia de la orientación y reactividad con la naturaleza de la reacción de sustitución.

Reacción	Reactivo	Velocidad relativa Tolueno: Benceno	Orientación en el Tolueno		
			%*o*	%*m*	%*p*
Nitración	HNO_3/68% H_2SO_4	17	60	3	37
	HNO_3/CH_3NO_2	21	59	4	37
	$NO_2^+ BF_4^-/CH_3CN$	2,3	69	2	29
Cloración	Cl_2-$FeCl_3/CH_3NO_2$	14	68	2	30
	Cl_2/CH_3CO_2H	344	60	< 1	40
Bromación	Br_2-$FeBr_3/CH_3NO_2$	7	72	1	27
	Br_2/CH_3CO_2H	605	33	< 1	67



Benceno *Incoloro* — **Yodo** *Color rojo-pardo* — **Complejo de transferencia de carga benceno-yodo** *Color pardo*

La importancia de los complejos π en el curso de la reacción para las sustituciones aromáticas es objeto de controversias. Esta cuestión, no obstante, indica de nuevo que un mecanismo de reacción no es más que una racionalización de los datos experimentales. Un mecanismo nunca se considera probado, y debe reconsiderarse a medida que se dispone de nuevos resultados e interpretaciones.

13-3 CORRELACIONES CUANTITATIVAS DE LOS EFECTOS DE SUSTITUYENTE

A. Factores parciales de velocidad

Hemos considerado la reactividad total de varios bencenos monosustituidos frente a electrófilos. A menudo resulta útil conocer la reactividad relativa de las posiciones orto, meta y para. Una imagen más cuantitativa de la reactividad aromática puede ser útil para la comprensión del mecanismo de reacción.

La magnitud de la reactividad en cualquiera de las posiciones de un compuesto bencenoide sustituido, comparada con la de una posición del benceno, se conoce como el *factor parcial de velocidad*. Los factores parciales de velocidad para una reacción concreta se calculan relacionando los porcentajes de los isómeros orto, meta y para formados con la reactividad de la molécula total (respecto al benceno).

Consideremos, por ejemplo, la nitración del tolueno. La nitración competitiva de tolueno y benceno utilizando ácido nítrico en anhídrido acético muestra que el tolueno es 24 veces más reactivo que el benceno (sec. 13-2*C*). El análisis de los isómeros del producto indica una mezcla de 56,5 por 100 de *orto*-, 3,5 por 100 de *meta*- y 40 por 100 de *para*-nitrotolueno. Estos resultados no sólo nos dicen que el tolueno reacciona 24 veces más deprisa que el benceno en esta reacción de nitración particular, sino también que la reacción en la posición para justifica el 40 por 100 de esta reactividad. Es decir, la reactividad de la posición para del tolueno es $0{,}40 \times 24 = 9{,}7$ veces la reactividad del benceno.

Dado que deseamos comparar la reactividad de la única posición para del tolueno con la de una posición del benceno, es necesario multiplicar la reactividad del tolueno por 6 para tener en cuenta las 6 posiciones equivalentes del benceno que en realidad están reaccionando. El factor parcial de velocidad para la reactividad de la posición para del tolueno respecto a una posición del benceno es, por consiguiente

$$p_f^{CH_3*} = 6 \times 0{,}40 \times 24 = 58$$

La posición para del tolueno es 58 veces más reactiva que una única posición del benceno.

* Esta designación incluye la posición —*o*, *m*, o *p*— y el sustituyente, $-CH_3$

Los factores parciales de velocidad de las posiciones orto y meta se calculan de forma similar. No obstante, en este caso se deben comparar dos posiciones posibles en el sustrato con seis en el benceno.

TABLA 13-4

Factores parciales de velocidad para algunas reacciones de sustitución aromática.

Sustituyente (compuesto)	Reacción (reactivo)	Velocidad relativa al benceno	Distribución isomérica			Factores parciales de velocidad		
			%o	%m	%p	o_f	m_f	p_f
—OH (Fenol)	Bromación (Br_2/HOAc/H_2O)	6×10^{11}	—	—	100	—	—	4×10^{12}
—NHAc (Acetanilida)	Cloración (Cl_2/HOAc)	6×10^{5}	32,5	—	67,5	6×10^{5}	—	3×10^{6}
—CH_3 (Tolueno)	Cloración (Cl_2/HOAc)	340	59,8	0,5	39,7	617	5,0	820
—CH_3 (Tolueno)	Metilación (CH_3Br/$AlBr_3$)	3,8	53,7	17,3	28,9	6,1	2,0	6,6
—CH_3 (Tolueno)	Acetilación (CH_3COCl/$AlCl_3$)	128	1,2	1,3	97,6	4,5	4,8	749
Br (Bromobenceno)	Nitración (HNO_3/CH_3NO_2)	0,03	37	1	62	0,03	1×10^{-3}	0,1
NO_2 (Nitrobenceno)	Nitración (HNO_3/H_2SO_4)	6×10^{-8}	6	92	2	1×10^{-8}	$1,6 \times 10^{-7}$	7×10^{-9}

Las expresiones para la nitración del tolueno son:

$$o_f^{CH_3} = 3 \times 0,565 \times 24 = 41$$

$$m_f^{CH_3} = 3 \times 0,35 \times 24 = 2,5$$

Otros ejemplos de factores parciales de velocidad se han recopilado en la tabla 13-4.

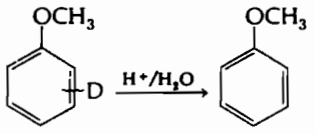
PROBLEMA 13-18

La bromación del tolueno utilizando bromo en ácido acético acuoso es 605 veces más rápida que la misma reacción del benceno. La composición isomérica del producto es 32,9 por 100 de *orto*-, 0,3 por 100 de *meta* y 66,8 por 100 de *para*-bromotolueno. Calcule los factores parciales de velocidad para esta reacción.

¿Cómo hacer uso de estos factores parciales de velocidad? El valor principal de los factores es como medida cuantitativa de la reactividad y grado de orientación. Vimos, por ejemplo, que un grupo metilo aumenta la reactividad de un anillo bencénico y orienta la sustitución a orto y para. Los factores parciales de velocidad para esta reacción indican que la posición meta también se encuentra activada ($m_f^{CH3} = 2,5$) respecto al benceno durante la nitración. Todas las posiciones están activadas, pero las posiciones orto y para son relativamente más reactivas.

Nuestro modelo mecanístico para la sustitución electrófila aromática sugería que el grupo nitro orienta a meta porque la posición meta está menos desactivada que las posiciones orto y para. Los factores parciales de velocidad dan soporte a esta idea.

Los factores parciales de velocidad revelan un interesante resultado en la sustitución de los isómeros del deuterioanisol (metoxibenceno-d) por un protón (H^+ como electrófilo). Aunque el grupo metoxi activa fuertemente las posiciones orto y para mediante conjugación, la posición meta se encuentra realmente desactivada, aparentemente, a causa de la atracción por vía inductiva de electrones por parte del átomo de oxígeno.



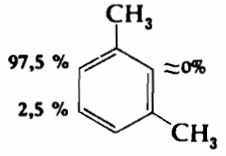
$o_f^{OCH_3} = 2{,}3 \times 10^4$

$m_f^{OCH_3} = 0{,}25$

$p_f^{OCH_3} = 5{,}5 \times 10^4$

PROBLEMA 13-19

Los factores parciales de velocidad pueden utilizarse para predecir la distribución isomérica durante la sustitución aromática. Utilice los datos de la tabla 13-4 para predecir el porcentaje de sustitución durante la acetilación del *m*-xileno (1,3-dimetilbenceno). Compare sus resultados con los resultados experimentales que se indican abajo. (Nótese que cuando dos sustituyentes afectan a una misma posición, la probabilidad de reacción en aquella posición es el producto de las probabilidades individuales.)



Distribución isomérica en la acetilación del *m*-xileno

B. La ecuación de Hammett

Uno de los primeros estudios cuantitativos sobre los efectos de sustituyentes fue realizado por Hammett en los años 30. Se determinó la acidez de ácidos benzoicos y fenilacéticos cambiando el sustituyente en el anillo aromático. En estos experimentos, se determinó la posición del equilibrio ácido-base en función de los grupos sustituyentes. Si los diferentes valores de la acidez para cada serie de compuestos son debidos únicamente a la influencia de los sustituyentes, debiera existir una relación entre los conjuntos de datos. Cuando los valores de pK_a obtenidos a partir de los dos conjuntos de compuestos se representaron uno frente al otro, se observó una relación lineal (fig. 13-7). La relación puede expresarse mediante la ecuación matemática

$$pK_{FA} = \varrho(pK_B) + C$$

o bien

$$\log K_{FA} = \varrho \log K_B + C'$$

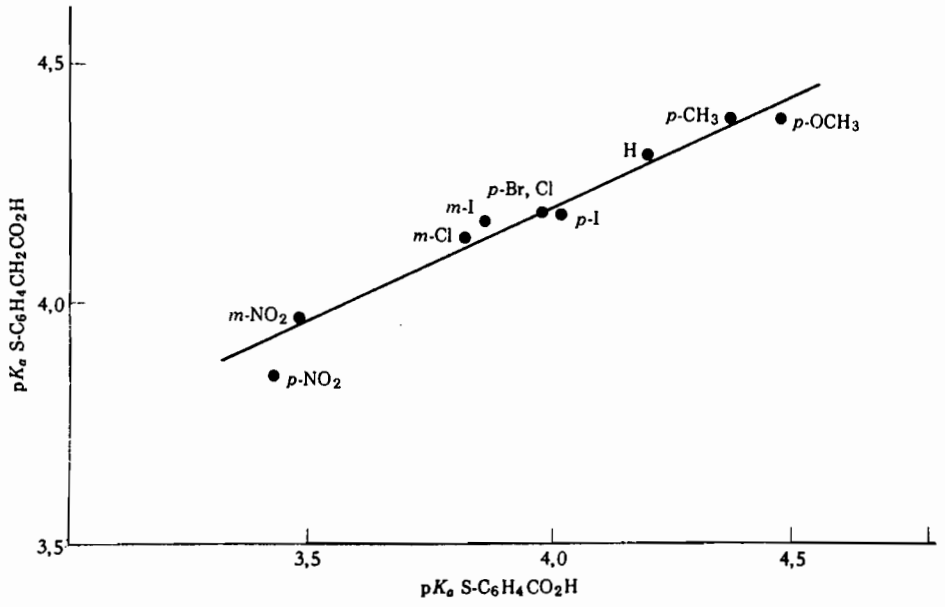
siendo pK_{FA} y pK_B = los valores de pK_a de los derivados de los ácidos fenilacético y benzoico
ϱ *(ro)*= una constante de proporcionalidad —la pendiente de la recta;
C o C' = la ordenada en el origen de la recta.

La acidez de los ácidos carboxílicos no sustituidos (sustituyente = H) es la referencia con la que se compara el efecto de cada sustituyente. La ecuación para este caso es

$$\log Ko_{FA} = \varrho \log Ko_B + C'$$

FIGURA 13-7

Relación entre los valores de pK_a de ácidos fenilacéticos y benzoicos como función del sustituyente.



La sustracción de las dos ecuaciones proporciona una expresión que relaciona los efectos del sustituyente en las dos series de compuestos:

$$\log \frac{K_{FA}}{Ko_{FA}} = \rho \log \frac{K_B}{Ko_B}$$

siendo K y Ko = las constantes de equilibrio para los compuestos sustituidos y no sustituidos.

La acidez de los ácidos benzoicos en medio acuoso a 25° se toma como medida de referencia del efecto de cada grupo sustituyente. Se define una *constante de sustituyente* sigma (σ) para cada grupo, según

$$\sigma = \log \frac{K_B}{K_{o_B}}$$

La relación lineal puede ahora expresarse en términos más generales mediante *la ecuación de Hammett:*

$$\log \frac{K_{FA}}{K_{o_{FA}}} = \rho\sigma$$

PROBLEMA 13-20

La ecuación de Hammett se conoce como una relación lineal de energía libre, dado que expresa una relación lineal entre la variación de energía libre de referencia (ΔG°) de un sistema respecto a la de otro al cambiar un sustituyente. Desarrolle la ecuación de Hammett a partir de relaciones de energía libre.

TABLA 13-5

Valores de la constante de sustituyente de grupos comunes.

Sustituyente	σ_m	σ_p
$N(CH_3)_2$	−0,21	−0,83
NH_2	−0,16	−0,66
CH_3	−0,07	−0,17
OH	−0,12	−0,37
C_6H_5	−0,06	−0,01
OCH_3	0,12	−0,27
SCH_3	0,15	0,0
F	0,34	0,06
I	0,35	0,18
Cl	0,37	0,23
Br	0,39	0,23
CO_2R	0,40	0,52
CF_3	0,43	0,54
CN	0,56	0,66
NO_2	0,71	0,78
$\overset{+}{N}(CH_3)_3$	0,88	0,82
$\overset{+}{S}(CH_3)_2$	1,00	0,90

La constante de sustituyente σ es una medida del efecto de un sustituyente sobre la acidez del ácido benzoico. Los sustituyentes que provocan un aumento en la acidez respecto al ácido benzoico no sustituido tendrán valores positivos ($\sigma > 0$). Un átomo de hidrógeno tiene un valor sigma de cero. Algunas constantes de sustituyente significativas se han agrupado en la tabla 13-5.

PROBLEMA 13-21

Relacione los valores de las constantes de sustituyente de la tabla 13-5 con el carácter dador o atrayente de electrones de cada sustituyente. ¿Hasta qué punto resulta esto comparable con las predicciones cualitativas de los efectos de sustituyente sobre la acidez? ¿Por qué es de esperar que los valores de σ_m y σ_p para un mismo sustituyente sean diferentes?

La constante de proporcionalidad *ro* (ρ) constituye una medida de la sensibilidad de una reacción particular respecto a un cambio en el sustituyente. Se conoce como la *constante de reacción*, y se define cómo 1,0 para la ionización de los ácidos benzoicos.

Las relaciones de efectos de sustituyente expresadas por la ecuación de Hammett se han aplicado a una gran variedad de reacciones ácido-base y sustituciones, así como al análisis espectral. Se han introducido muchas modificaciones para explicar casos especiales, pero el concepto general de tales *relaciones lineales de energía libre* ha demostrado ser valioso para la predicción y explicación de las transformaciones orgánicas. Recientemente se ha prestado gran atención a la utilización de correlaciones similares en la predicción de la actividad de fármacos.

PROBLEMA 13-22

Utilice la ecuación de Hammett para calcular:

a El valor de pK_a de *p*-$CH_3C_6H_4CO_2H$

b El valor de pK_a de *m*-$NO_2C_6H_4CO_2H$

c La constante específica de velocidad de la hidrólisis básica del *p*-$ClC_6H_4CO_2C_2H_5$, dado el valor de 82 l/mol-seg para la constante específica de velocidad en la hidrólisis del benzoato de etilo. El valor de la constante de reacción es 2,43.

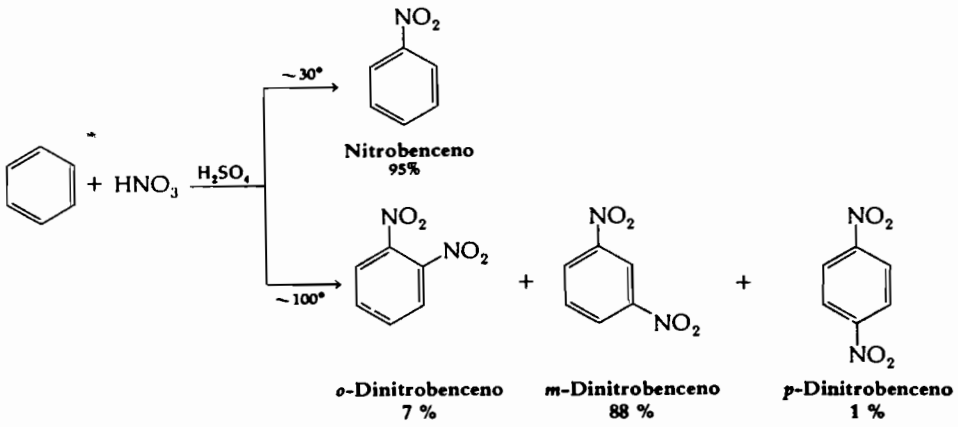
d ¿Qué indica el valor positivo de ρ indicado arriba sobre el mecanismo de la reacción del apartado c?

13-4 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA. HETEROATOMOS COMO ELECTROFILOS

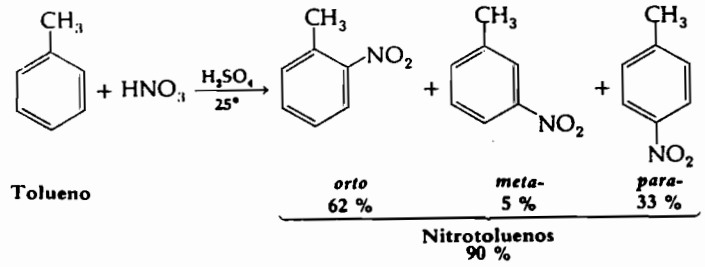
Las secciones precedentes de este capítulo han dado soporte a un mecanismo común para la sustitución electrófila aromática. En esta sección y en la siguiente se expondrán algunos de los ejemplos más importantes de esta reacción ampliamente utilizada. Se considerará el proceso más común: la sustitución de un átomo de hidrógeno por un electrófilo. Aunque el protón es el más común y uno de los mejores grupos salientes en la sustitución aromática, se encuentran a veces otros grupos salientes.

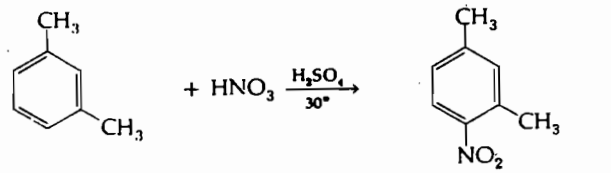
A. Nitración

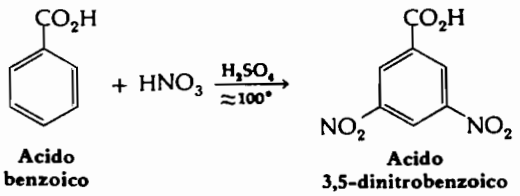
La nitración aromática se lleva a cabo generalmente utilizando una mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrados. El benceno, por ejemplo, conduce a nitrobenceno con un rendimiento de cerca del 95 por 100 cuando la reacción se lleva a cabo a 25-40°. La sustitución por un grupo nitro desactiva suficientemente el anillo para que la polinitración no sea significativa. El *m*-dinitrobenceno se obtiene solamente cuando se lleva a cabo la reacción a cerca de 100°.



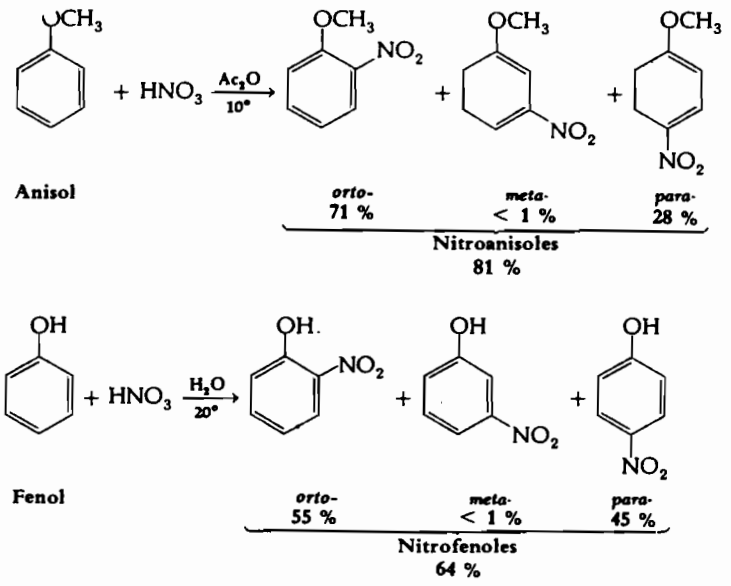
El reactivo constituido por la mezcla de ácidos es también satisfactorio para la nitración de anillos aromáticos que contienen sustituyentes débilmente activantes o desactivantes.







La mezcla de ácidos sulfúrico y nítrico es demasiado poderosa como agente nitrante para utilizarse con compuestos aromáticos fuertemente activados. Para conseguir la nitración en condiciones suaves suele utilizarse ácido nítrico en agua o en un disolvente orgánico.



PROBLEMA 13-23 **La preparación de *o*- y *p*-nitrofenol a partir del fenol se consigue fácilmente utilizando ácido nítrico diluido. ¿Por qué debe utilizarse ácido nítrico concentrado en ácido sulfúrico cuando se prepara ácido pícrico (2,4,6-trinitrofenol) por nitración del fenol?**

Se acepta actualmente que el electrófilo en la nitración aromática es el ion nitronio (NO_2^+). En un medio de ácido sulfúrico, el ácido nítrico se protona y a continuación forma la especie reactiva.

$$HNO_3 + H_2SO_4 \rightleftharpoons H_2NO_3^+ + HSO_4^-$$

$$H_2NO_3^+ + H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + H_3O^+ + HSO_4^-$$

El ácido nítrico mismo puede generar ion nitronio, pero la posición del equilibrio se encuentra muy desplazada hacia la izquierda.

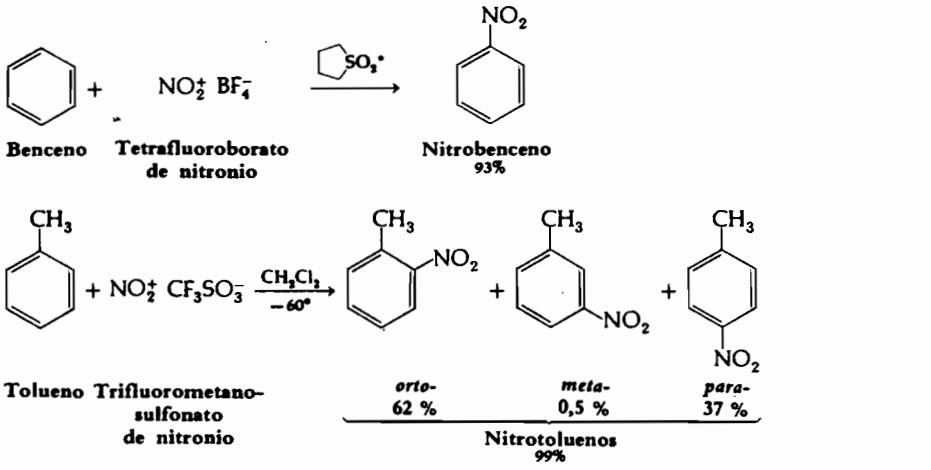
$$2HNO_3 \rightleftharpoons NO_2^+ + NO_3^- + H_2O$$

Tres tipos de pruebas constituyen el principal apoyo para el ion nitronio:

1 Medidas crioscópicas (descenso del punto de congelación de un disolvente de referencia) muestran que el reactivo usual de nitración, ácido nítrico más ácido sulfúrico, forma cuatro partículas en solución. Este resultado es consistente con la formación del ion nitronio. El ácido sulfúrico, muy fuerte, protona el agua producida, de modo que el equilibrio se encuentra muy desplazado hacia la derecha.

$$HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + H_3O^+ + 2HSO_4^-$$

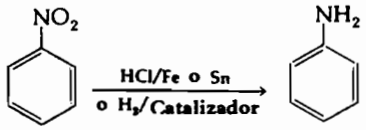
2 Se conocen muchas sales de nitronio estables que nitran el anillo aromático de forma similar a la mezcla de ácidos nítrico y sulfúrico. (Aunque las sales de



nitronio se han empleado para la nitración, son potencialmente explosivas, de modo que es preferible la utilización de otros reactivos en síntesis.)

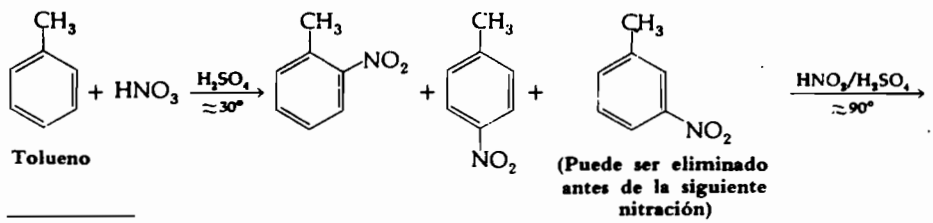
3 Se ha encontrado que la velocidad de nitración depende de la concentración de NO_2^+.

La nitración de un compuesto aromático es uno de los pasos en la síntesis de un gran número de compuestos. El grupo nitro puede introducirse como sustituyente que orienta a meta y después ser reducido al grupo amino, que es un sustituyente que orienta a orto-para.

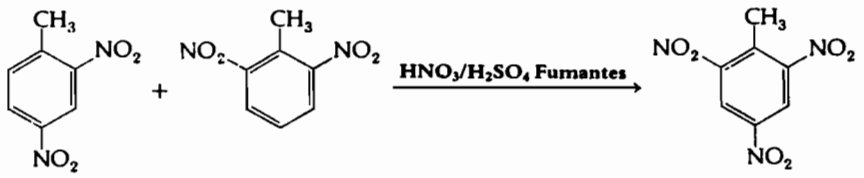


En la sección 13-6*B* se verá que el grupo amino puede ser sustituido en último término por un átomo de hidrógeno. La introducción de un grupo que oriente específicamente y su posterior eliminación constituye una técnica muy útil en el diseño de una síntesis orgánica (sec. 13-7).

Los compuestos polinitrados encuentran amplia aplicación como explosivos. El 2,4,6-trinitrotolueno (TNT) se prepara por nitración del tolueno. A medida que se introducen grupos nitro, el anillo aromático se desactiva más. Las condiciones de nitración deben volverse más vigorosas. El último paso se efectúa generalmente utilizando ácidos nítrico y sulfúrico fumantes, cuya mezcla constituye un agente nitrante muy poderoso.



* El sulfolano (tetrametilensulfona) es un útil disolvente polar aprótico.



2,4,6-Trinitrotolueno
(TNT)

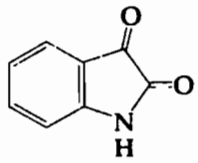
PROBLEMA 13-24 **Escriba el(los) producto(s) de mononitración de cada una de las siguientes sustancias y explique la orientación que prediga.**

a ***m*-Cresol (*m*-hidroxitolueno)**

b ***m*-Cianofenol**

c ***m*-Clorofenol**

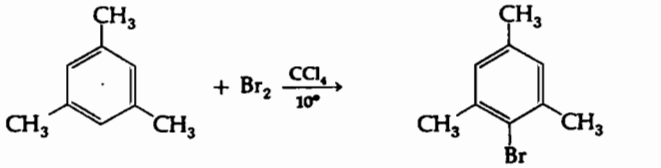
d



e ***p*-Nitroacetanilida (p-$O_2NC_6H_4NHCOCH_3$)**

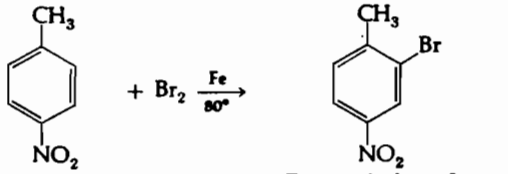
B. Halogenación

Los reactivos utilizados más a menudo para la halogenación aromática son los halógenos moleculares Cl_2, Br_2 e I_2. Las reacciones son generalmente mucho más lentas que las correspondientes nitraciones, y en muchos casos es necesario un catalizador para alcanzar buenos resultados. La yodación es generalmente muy lenta, y sólo resulta útil con compuestos aromáticos activados. La fluoración de compuestos aromáticos es peligrosamente exotérmica y se efectúa generalmente por métodos indirectos.



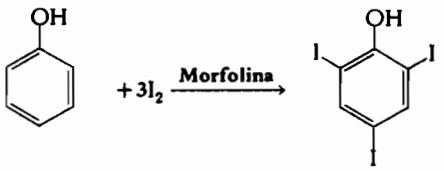
Mesitileno
(1,3,5-Trimetilbenceno)

Bromomesitileno
(1-Bromo-2,4,6-trimetilbenceno)
82 %



***p*-Nitrotolueno**

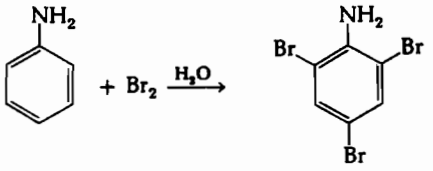
2-Bromo-4-nitrotolueno
90 %



Fenol **2,4,6-Triyodofenol**
90%

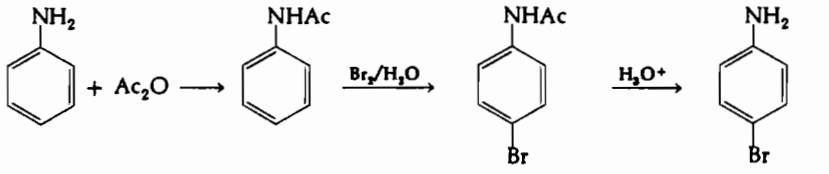
Generalmente se emplea un catalizador cuando el sustrato es benceno o un compuesto aromático desactivado. Los más utilizados son el hierro metálico o los halogenuros férricos. El hierro en sí no tiene actividad catalítica, pero se convierte en halogenuro férrico en presencia del halógeno. Por este motivo, las preparaciones industriales de derivados halogenados aromáticos se han llevado a cabo en recipientes de hierro.

Los compuestos aromáticos altamente activados, tales como fenoles y anilinas, reaccionan rápidamente con el halógeno molecular sin ayuda de catalizador. A menudo es difícil parar la reacción en la fase de monohalogenación.



Anilina **2,4,6-Tribromoanilina**
≈ 100 %

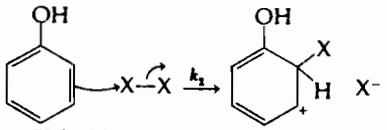
El grupo amino puede convertirse en una amida (sec. 8-4) para moderar su efecto activante (sec. 13-2*D*). La hidrólisis de la anilida (amida de la anilina) después de la monohalogenación proporciona la monohalogenoanilina deseada.



Anilina **Acetanilida** ***p*-Bromoacetanilida** ***p*-Bromoanilina**
≈ 100 %

PROBLEMA 13-25 **La reacción del fenol con bromo conduce al mono-, di-, o tribromofenol según la concentración de bromo empleada. Por el contrario, el uso de bromo acuoso en medio básico conduce a 2,4,6-tribromofenol como único producto de bromación, independientemente de la cantidad de bromo presente. Justifique este último resultado.**

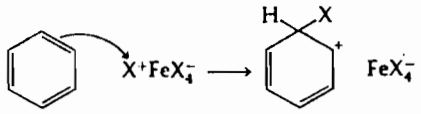
Se cree que las halogenaciones de compuestos aromáticos activados llevadas a cabo sin catalizador implican la actuación del halógeno neutro como electrófilo. La reacción es de segundo orden: de primer orden respecto al compuesto aromático y de primer orden respecto al halógeno. El primer paso puede imaginarse como un desplazamiento nucleófilo de halogenuro a partir del halógeno por parte de los electrones π del anillo aromático.



Velocidad = k_2[aril][X_2]

Cuando se halogenan sustratos menos reactivos en presencia de un catalizador tipo ácido de Lewis, el electrófilo es probablemente el ion halogenonio formado por reacción del halógeno con el catalizador.

$$X_2 + FeX_3 \rightleftharpoons X^+FeX_4^-$$

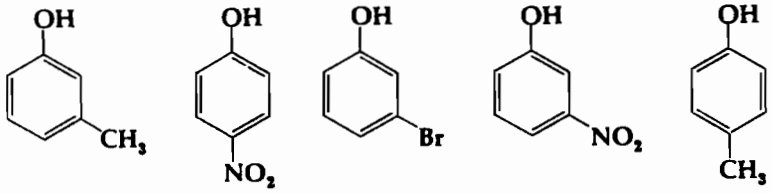


PROBLEMA 13-26 **Muchos ejemplos de bromación de compuestos aromáticos activados (por ejemplo, anisol o acetanilida) en ácido acético siguen cinéticas de tercer orden.**

Velocidad = k_3 [Ar] [Br_2]^2

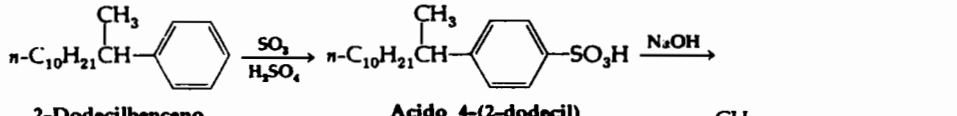
Sugiera un mecanismo consistente con esta expresión cinética.

PROBLEMA 13-27 **Coloque los siguientes compuestos por orden de velocidad de bromación decreciente y dibuje la estructura del principal derivado monohalogenado formado en cada caso.**



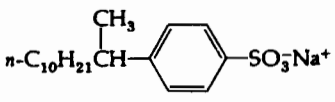
C. Sulfonación

La sulfonación es una de las reacciones industriales más importantes de los compuestos aromáticos. Históricamente, el proceso se desarrolló probablemente a causa de la fácil asequibilidad del ácido sulfúrico a bajo precio. Hoy en día, una de las aplicaciones más importantes de la reacción de sulfonación es la producción de detergentes (sec. 8-3*C*). Los alquilbencenos preparados por la reacción de Friedel-Crafts (sec. 13-5*A*) se sulfonan con elevado rendimiento para formar los ácidos bencensulfónicos cuyas sales son detergentes.



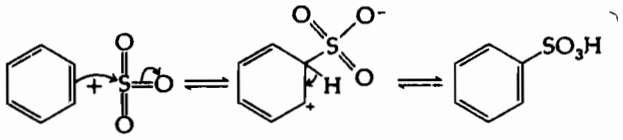
2-Dodecilbenceno

Acido 4-(2-dodecil) bencenosulfónico



4-(2-Dodecil) bencenosulfonato sódico
Detergente

Se cree que el electrófilo que interviene en la sulfonación es el *trióxido de azufre* (SO_3), ya sea en forma libre o en combinación con algún otro reactivo. El trióxido de azufre es un agente sulfonante excelente que reacciona rápidamente incluso con el anillo aromático no sustituido del benceno. La fuente más común del electrófilo es el ácido sulfúrico concentrado o fumante. (El ácido sulfúrico fumante es ácido sulfúrico que contiene SO_3. A menudo se le denomina óleum.) El mecanismo de reacción propuesto es, de nuevo, el de adición-eliminación.

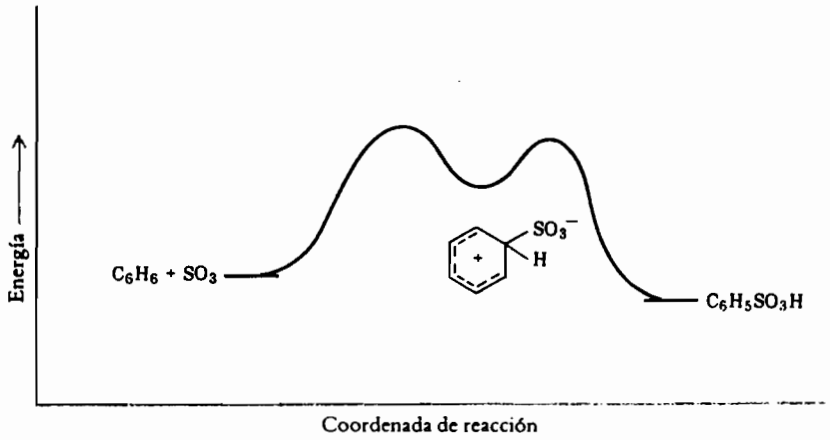


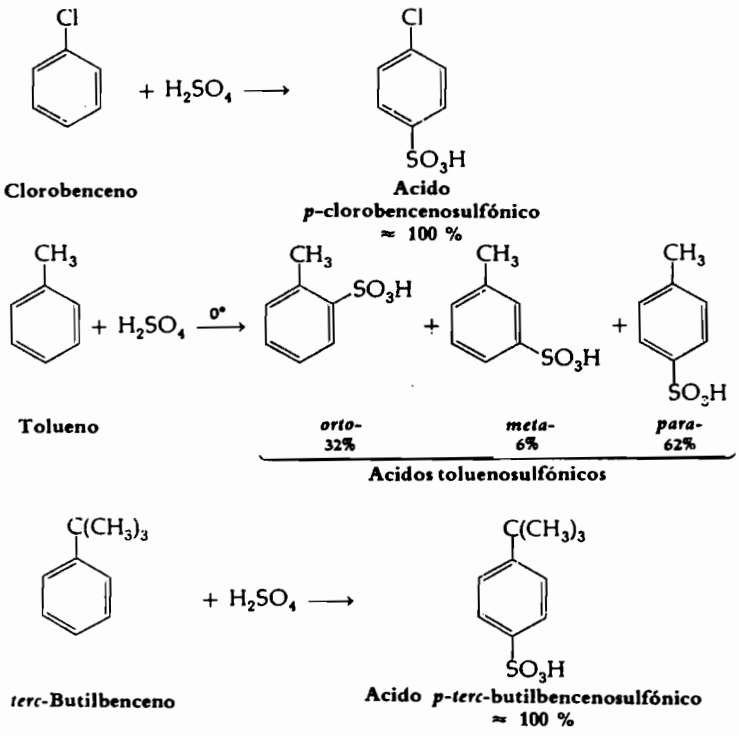
La sulfonación difiere de las otras reacciones de sustitución aromática que hemos estudiado en que es reversible a temperaturas elevadas y en que muestra un pequeño efecto isotópico cinético hidrógeno-deuterio ($k_H/k_D \approx 2$). La reversibilidad de la reacción sugiere que las energías de activación para la conversión del intermedio en reactivo o en producto son similares. La diferencia entre la ruptura de un enlace C—H y la de un enlace C—D se hace cinéticamente significativa, observándose un efecto isotópico. Un diagrama de perfil de energía (fig. 13-8) resulta ilustrativo.

El ámbito de aplicación de la reacción de sulfonación es amplio. Puede conseguirse que prácticamente cualquier tipo de compuesto aromático experimente la sustitución. En la sección 13-7 se verá que el efecto orientador a meta del grupo ácido sulfónico, combinado con la posterior eliminación del grupo, tiene interesantes aplicaciones en síntesis.

FIGURA 13-8

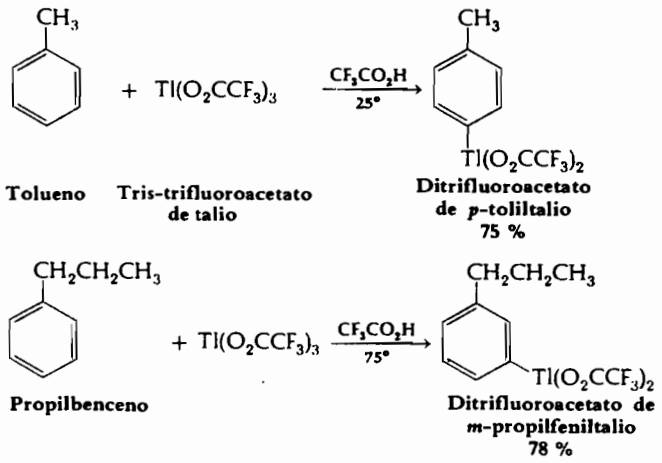
Diagrama de perfil de energía para la sulfonación aromática.

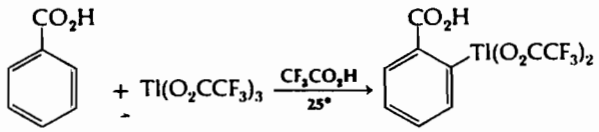




D. Taliación

Uno de los métodos sintéticos más modernos para la sustitución aromática implica el uso de compuestos aril tálicos. Aunque el método no es muy utilizado, las reacciones pueden resultar valiosas, dado que el paso de taliación inicial transcurre con elevada regioespecificidad; es decir, generalmente se obtiene un solo isómero.





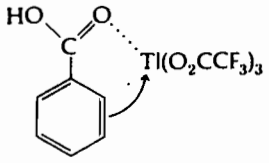
Acido benzoico

Ditrifluoroacetato de *o*-carboxifeniltalio
79 %

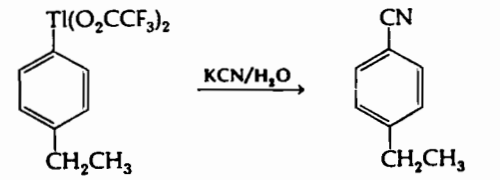
La orientación en la taliación aromática constituye un ejemplo de algunos de los factores cinéticos desarrollados a lo largo de las exposiciones de los mecanismos de reacción. La sustitución para en el tolueno es esperada de acuerdo con el efecto orientador de un grupo alquilo (sec. 13-2*D*). La ausencia de isómero orto es debida a los requerimientos estéricos del reactivo, muy voluminoso.

La formación de un producto meta es el resultado de la estabilidad de los isómeros, es decir, del control de equilibrio en la formación del producto. La taliación es una reacción reversible, dado que el enlace carbono-talio es relativamente débil —cerca de 26 kcal/mol (110 kJ/mol)—. El isómero para se forma más deprisa, pero el equilibrio se establece rápidamente a temperatura elevada para dar el isómero meta, más estable (sec. 13-2*B*).

La obtención del isómero orto a partir del ácido benzoico resulta de la complejación entre el oxígeno carboxílico y el reactivo. La taliación es dirigida a la posición orto.

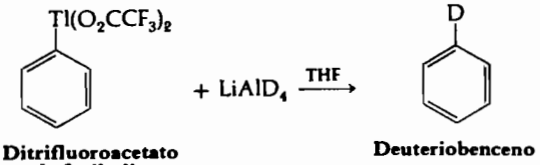


La utilidad sintética principal de la reacción de taliación es la sustitución del derivado tálico por un nucleófilo (sec. 13-6). Los compuestos aril tálicos se convierten fácilmente en un solo isómero del producto. Normalmente no es necesario aislar el intermedio aril tálico, de modo que la conversión global puede llevarse a cabo en un solo paso. La mayoría de compuestos de talio son tóxicos y deben manejarse cuidadosamente.



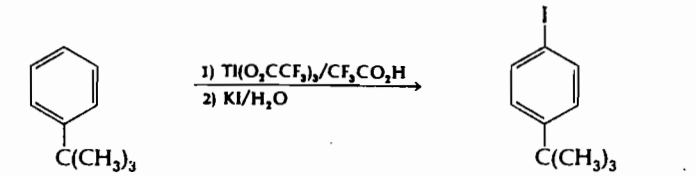
Ditrifluoroacetato de *p*-etilfeniltalio

***p*-Etilbenzonitrilo**
80 %



Ditrifluoroacetato de feniltalio

Deuteriobenceno



terc-Butilbenceno

p-Yodo-*terc*-butilbenceno
93 %

E. Acoplamiento de sales de diazonio

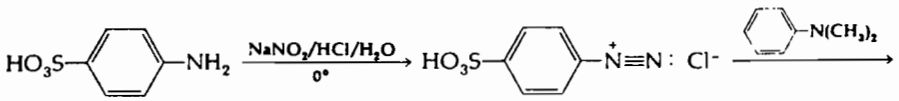
Las sales de aril diazonio (sec. 9-7*A*) son electrófilos efectivos frente a compuestos aromáticos activados. La reacción, conocida como *acoplamiento*, es de gran utilidad para la preparación de arilazofenoles y arilazoaminas. El producto principal resulta normalmente del acoplamiento en posición para respecto al sustituyente activante, y es un compuesto muy conjugado, coloreado (sec. 12-4*D*).



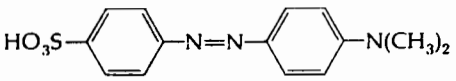
Anilina

Cloruro de bencenodiazonio

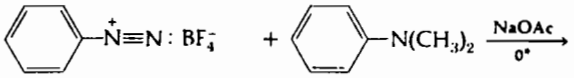
p-Hidroxiazobenceno
Color naranja



Acido *p*-aminobencenosulfónico
(Acido sulfanílico)

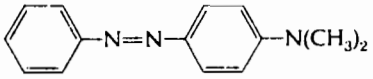


Acido 4'-dimetilaminoazobenceno-4-sulfónico *
(Naranja de metilo)



Tetrafluoroborato de bencenodiazonio

N,N-Dimetilanilina



p-*N,N*-Dimetilaminoazobenceno
Color amarillo

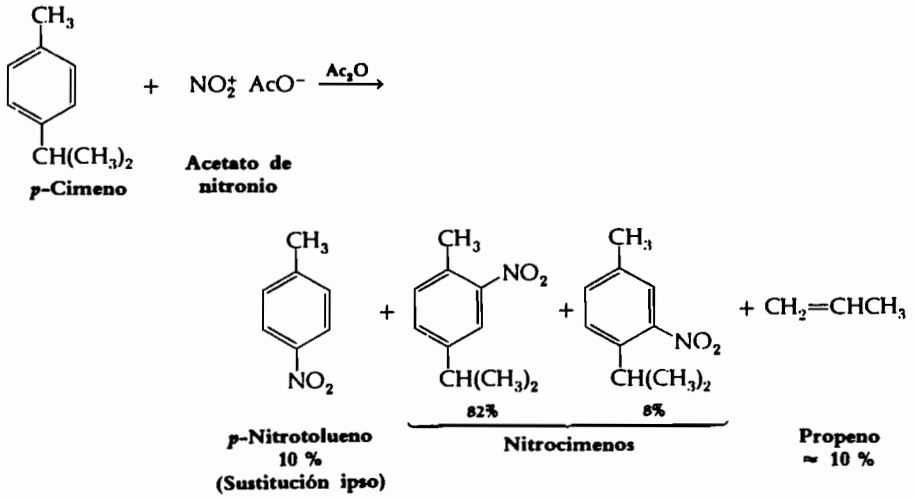
PROBLEMA 13-28 | **¿Por qué el acoplamiento de los fenoles con sales de diazonio transcurre generalmente mejor en medio básico?**

* Si dos anillos aromáticos diferentes tienen sustituyentes, se usan primas (') para designar los sustituyentes de uno de ellos.

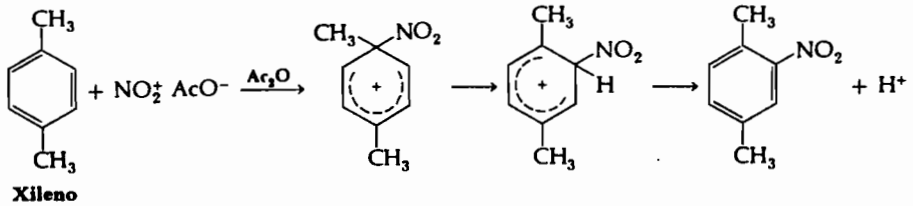
La reacción de acoplamiento de sales de diazonio fue de interés como fuente de colorantes en los primeros tiempos de la química orgánica. Incluso hoy en día, más del 50 por 100 de las materias colorantes fabricadas son del tipo azo. Un grado muy sofisticado de química y tecnología se combinan para desarrollar procesos de tinte que conduzcan a dar solidez de color, resistencia al lavado y compatibilidad con una variedad de estructuras del tejido (sec. 20-3).

F. Sustitución *ipso*

Hasta ahora sólo se han considerado ejemplos en los que un electrófilo sustituye a un protón. Otros grupos pueden también resultar reemplazados en la sustitución aromática. Existen pruebas considerables de que un electrófilo puede formar un enlace con un carbono aromático que esté soportando un sustituyente diferente de hidrógeno. La pérdida de este sustituyente conduce a *sustitución ipso*, y se observa sólo en casos limitados, en los que el grupo preexistente en el anillo tiene alguna tendencia a abandonarlo.



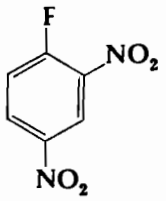
La adición ipso de un electrófilo puede tener lugar en mayor extensión de lo que indican los estudios basados en el producto. Si el sustituyente preexistente en el anillo no es buen grupo saliente catiónico, el electrófilo se transpone para que un protón pueda ser el grupo saliente, obteniéndose el producto normal.

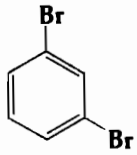


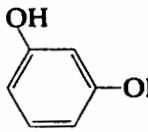
PROBLEMA 13-29 | **¿Por qué el *p*-cimeno da algo de producto de sustitución ipso, mientras que el *p*-xileno da solamente el producto de sustitución normal?**

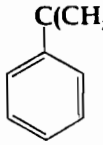
PROBLEMA 13-30

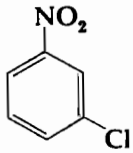
Prediga el producto o productos mayoritarios de cada una de las siguientes reacciones. Nómbrelos.

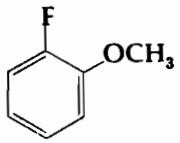
a  $+ NO_2^+ \ BF_4^- \xrightarrow{H_2SO_4}$

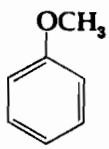
b  $+ H_2SO_4 \longrightarrow$

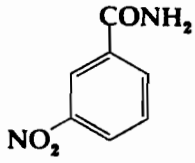
c $C_6H_5N_2^+ \ BF_4^-$ +  $\longrightarrow$

d  $+ HNO_3 \xrightarrow{H_2SO_4}$

e  $+ Cl_2 \xrightarrow{FeCl_3/CCl_4}$

f  $+ H_2SO_4 \longrightarrow$

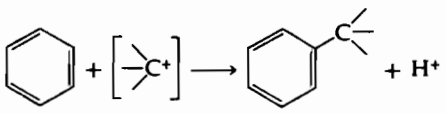
g  $+ Tl(O_2CCF_3)_3 \xrightarrow{CF_3CO_2H}$

h  $+ Br_2 \xrightarrow{FeBr_3}$

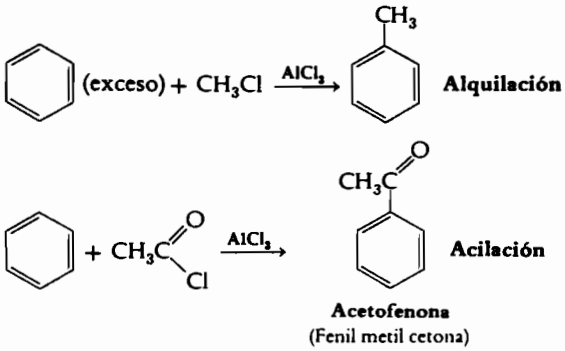
i  $+ I_2 \longrightarrow$

13-5 REACCIONES DE SUSTITUCION ELECTROFILA AROMATICA. ELECTROFILOS CARBONADOS

La formación de un enlace entre un átomo de carbono de un anillo aromático y un carbono alifático es de particular utilidad sintética para el químico orgánico. El método más común para conseguirla es a través de la reacción de un anillo aromático (el nucleófilo) con un átomo de carbono electrófilo.



El concepto de carbono como electrófilo no es nuevo para nosotros. Un átomo de carbono deficiente en electrones, o algún equivalente suyo, es uno de los reactivos más frecuentes en la mayoría de reacciones de adición y sustitución con las que nos hemos encontrado. Los primeros ejemplos de alquilación y acilación electrófila del benceno fueron descritos por Friedel y Crafts en 1877. Un ácido de Lewis proporciona la catálisis necesaria para la reacción de un halogenuro de alquilo o de acilo con un anillo aromático. *La reacción de Friedel-Crafts y las relacionadas con ella constituyen las formas más importantes de introducir una cadena lateral carbonada en el anillo aromático.*



Acetofenona
(Fenil metil cetona)

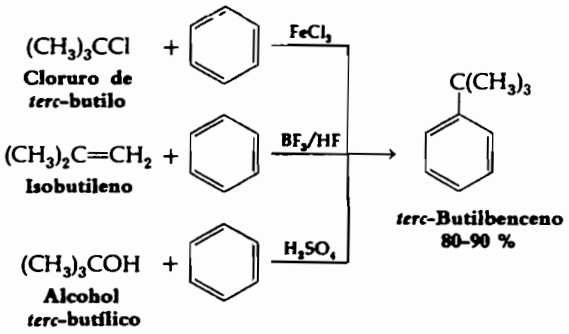
A. Alquilación

Los carbocationes requeridos para las alquilaciones de Friedel-Crafts se generan normalmente a partir de halogenoalcanos, alcoholes o alquenos. La facilidad de formación de estos reactivos electrófilos refleja la estabilidad de los carbocationes producidos. Así, se encuentra que el orden de reactividad es usualmente alílico o bencílico > terciario > secundario > primario.

El cloruro de aluminio ($AlCl_3$) es, probablemente, el catalizador más generalmente utilizado para las reacciones de Friedel-Crafts. Debe trabajarse en condiciones anhidras dado que el $AlCl_3$ reacciona violentamente con el agua dando HCl. También se utilizan el cloruro férrico ($FeCl_3$) y el trifluoruro de boro (BF_3). Cuando el reactivo es un alqueno o un alcohol, es preferible a menudo utilizar un

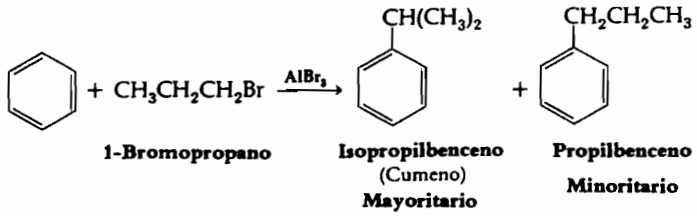
ácido prótico fuerte, tal como ácido fosfórico (H_3PO_4), ácido sulfúrico o ácido fluorhídrico (HF).

La formación del *terc*-butilbenceno a partir del benceno ilustra la sustitución por el catión *terc*-butilo como electrófilo. El carbocatión requerido se forma a partir de un halogenoalcano, un alqueno o un alcohol.



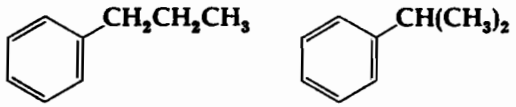
PROBLEMA 13-31 **Proponga un mecanismo para la formación del *terc*-butilbenceno en cada una de las anteriores reacciones.**

La intervención de un carbocatión como reactivo introduce algunas limitaciones a las alquilaciones de Friedel-Crafts. Por ejemplo, la reacción del 1-bromopropano con benceno en presencia de cloruro de aluminio conduce principalmente a isopropilbenceno. *El reactivo ha experimentado transposición antes de reaccionar con el sustrato aromático.* La transposición de un carbocatión primario a otro secundario más estable es coherente con resultados similares observados durante sustituciones sobre carbono saturado (sec. 9-4*B*).



PROBLEMA 13-32 **Cuando se trata 1-bromopropano con bromuro de aluminio, se recupera 2-bromopropano. Sugiera un mecanismo para esta transformación.**

PROBLEMA 13-33 **La relación entre el propilbenceno y el isopropilbenceno, obtenidos cuando el 1-cloropropano y el benceno reaccionan en presencia de $AlCl_3$, depende de la temperatura de reacción.**



A −6°:	60%	40%
A 35°:	40%	60%

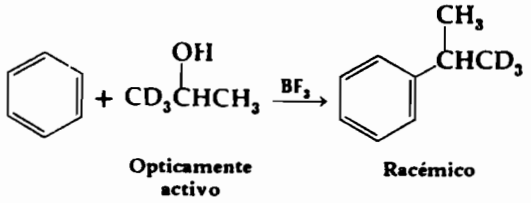
Justifique este efecto de la temperatura.

Podríamos preguntarnos si realmente se forma un carbocatión primario en las reacciones de alquilación que producen un compuesto alquilaromático primario. ¿No podría estar teniendo lugar un mecanismo S_N2?

Los intentos de obtener pruebas experimentales a favor del mecanismo S_N2 en las reacciones de Friedel-Crafts no han dado resultados positivos. Parece ser que un anillo aromático no es suficientemente nucleófilo para desplazar del carbono a un grupo saliente. En la reacción con un halogenoalcano primario, probablemente interviene un par iónico carbocatión-catalizador fuertemente complejado.

PROBLEMA 13-34

La reacción del 1,1,1-trideuterio-2-propanol, ópticamente activo con benceno en presencia de BF_3 como catalizador, conduce a 1,1,1-trideuterio-2-fenilpropano, racémico en más del 93 por 100.



¿Qué significado tiene este resultado respecto al mecanismo de la alquilación de Friedel-Crafts?

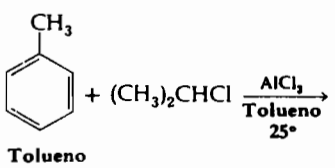
Otra limitación de las alquilaciones de Friedel-Crafts se debe al efecto activante que los grupos alquilo ejercen sobre el anillo aromático. Cuando se introduce un grupo alquilo en el compuesto aromático, aumenta la reactividad frente a una segunda alquilación. La secuencia continúa, por consiguiente, hasta que ha tenido lugar polialquilación. Aunque la utilización de un exceso del compuesto aromático favorece la monoalquilación, la utilidad sintética de la reacción se ve reducida.

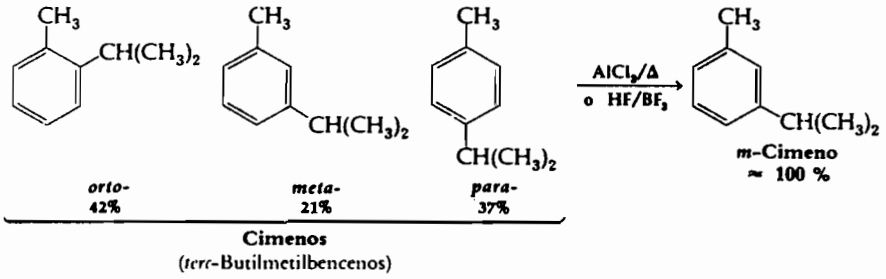


PROBLEMA 13-35

Dibuje las fórmulas estructurales de *todos* los polimetilbencenos que podrían formarse en la metilación de Friedel-Crafts del tolueno.

Los grupos alquilo también pueden experimentar transposiciones alrededor del anillo aromático durante la reacción de alquilación. La alquilación de Friedel-Crafts es suficientemente reversible para que la secuencia de alquilación-desalquilación conduzca en definitiva al producto termodinámicamente más estable.



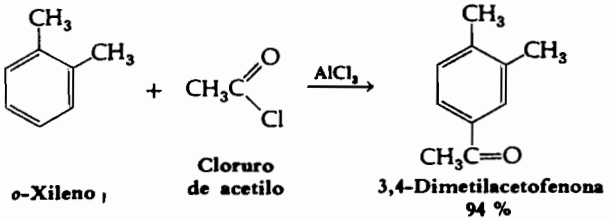


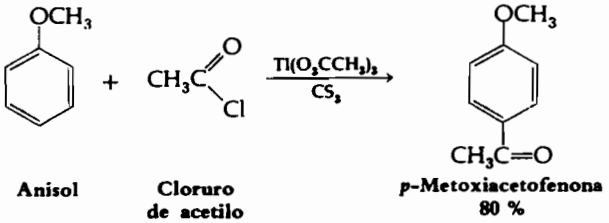
PROBLEMA 13-36 **La isomerización de Friedel-Crafts de alquilbencenos transcurre con máxima velocidad cuando los grupos que migran son *terc*-butilos y con mínima velocidad cuando migran grupos metilo. ¿Qué indica esto respecto al carácter de las especies que migran?**

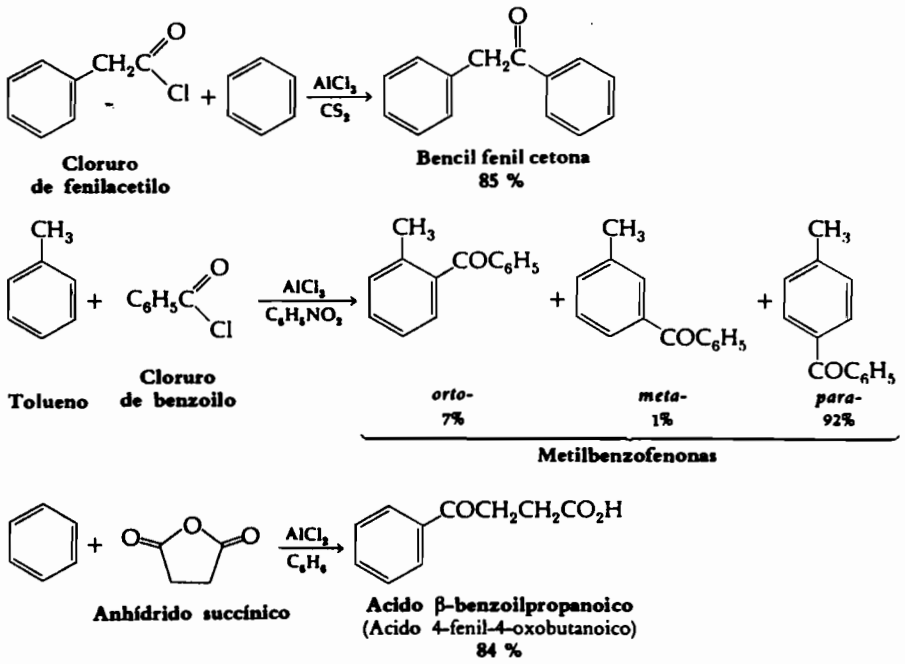
Como puede verse, la aplicación en síntesis de la alquilación de Friedel-Crafts tiene muchas limitaciones. Sólo es efectiva cuando la mezcla de productos puede separarse con facilidad o cuando pueden controlarse las condiciones de reacción para favorecer la formación del producto deseado. La reacción de más utilidad para la creación de un enlace carbono-carbono a un anillo aromático es la acilación de Friedel-Crafts que se considera a continuación.

B. Acilación

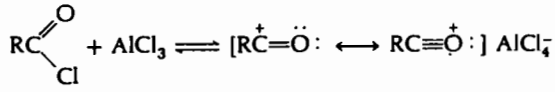
En contraste con la reacción de alquilación, la *acilación de Friedel-Crafts* es un método excelente para la introducción de una cadena lateral carbonada en un anillo aromático. El producto de acilación es una cetona aromática que puede utilizarse como tal o reducirse a un compuesto alquil aromático.





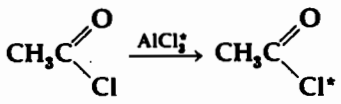


El reactivo acilante es generalmente un halogenuro de acilo, aunque también se utilizan anhídridos y ácidos carboxílicos. Hace falta utilizar algo más de un mol de catalizador, dado que un mol se compleja con el grupo carbonilo del producto resultante. El electrófilo real es un catión acilo que puede existir ya en forma libre, ya como un par iónico con el catalizador.



PROBLEMA 13-37 | **Sugiera un mecanismo para la reacción del cloruro de acetilo con el benceno en presencia de cloruro de aluminio como catalizador.**

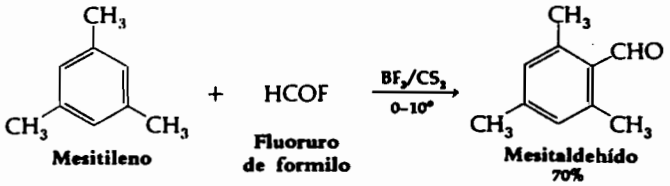
PROBLEMA 13-38 | **Cuando se trata cloruro de acetilo con cloruro de aluminio marcado isotópicamente, los átomos de cloro marcados se introducen lentamente en la molécula de cloruro de acetilo.**



¿Cuál es la relevancia de este resultado respecto al mecanismo de la reacción de acilación de Friedel-Crafts?

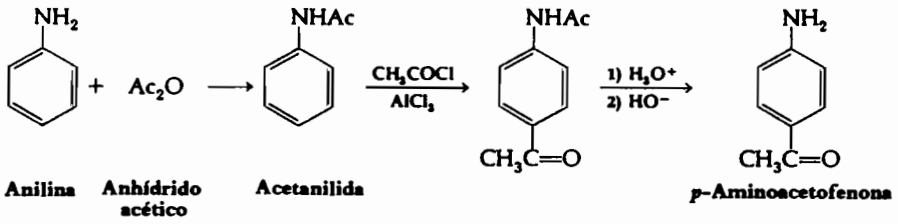
PROBLEMA 13-39 | **¿Por qué hace falta utilizar un mínimo de 2 moles de catalizador de cloruro de aluminio cuando el agente acilante es un anhídrido?**

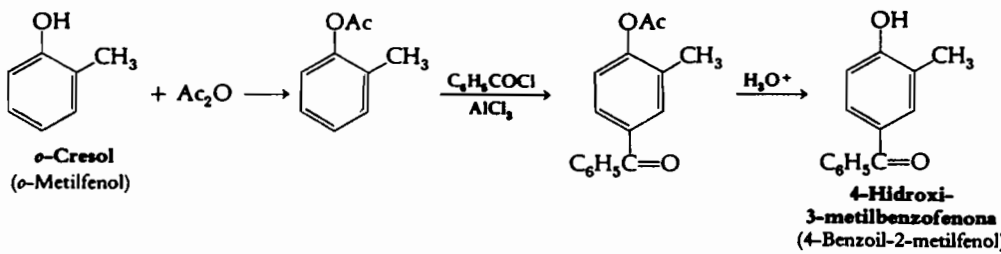
El cloruro de formilo y el anhídrido fórmico, los precursores lógicos para la formación de benzaldehídos mediante la acilación de Friedel-Crafts, son compuestos desconocidos. Recientemente, se ha demostrado la utilidad del fluoruro de formilo con un catalizador de trifluoruro de boro para la formilación de un anillo aromático. El método parece ser de validez general.



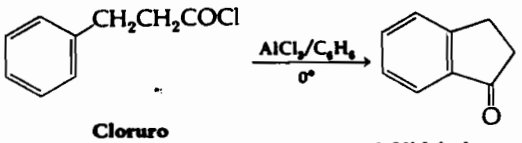
Las limitaciones sintéticas más importantes que concurren en las alquilaciones de Friedel-Crafts están ausentes en las reacciones de acilación. La introducción del primer grupo acilo desactiva el anillo frente a posteriores sustituciones. La transposición no es problema. La formación de mezclas isoméricas es mínima debido al predominio de la sustitución en para, probablemente a causa del tamaño del complejo acilo-catalizador.

La acilación (o alquilación) de Friedel-Crafts no tiene lugar en los compuestos aromáticos fuertemente desactivados. Los derivados halogenados aromáticos pueden acilarse, pero los compuestos nitroaromáticos generalmente no. De hecho, el nitrobenceno se utiliza a menudo como disolvente de la reacción. Las aminas aromáticas (anilinas), y a veces los fenoles, son resistentes a la reacción debido a la formación de un complejo desactivante entre el átomo de oxígeno o nitrógeno (una base de Lewis) y el ácido de Lewis catalizador. Las anilinas y fenoles se «protegen» (sección 9-6*B*) usualmente por conversión en amidas o en ésteres, respectivamente.

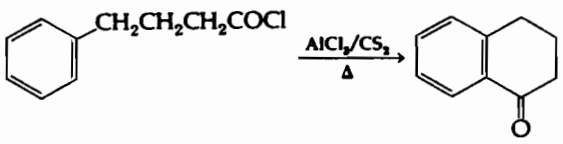




La ciclación intramolecular de halogenuros de β- o γ-aril acilo es una vía de acceso muy útil a compuestos policíclicos.



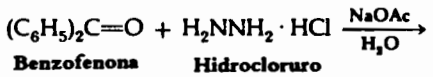
Cloruro de 3-fenilpropanoílo — **1-Hidrindanona 90 %**



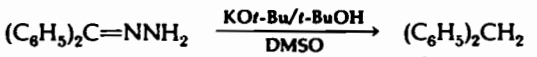
Cloruro de 4-fenilbutanoílo — **1-Tetralona 91 %**

La alquilación de compuestos aromáticos se efectúa a menudo a través de una acilación de Friedel-Crafts seguida de reducción del grupo carbonilo a metileno. Usualmente se utilizan dos métodos de reducción.

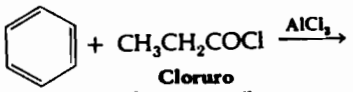
La *reducción de Wolff-Kishner* implica el tratamiento de la hidrazona de la cetona con una base fuerte.



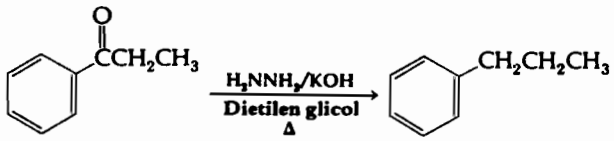
Benzofenona — **Hidrocloruro de hidrazina**



Hidrazona de la benzofenona — **Difenilmetano 90 %**

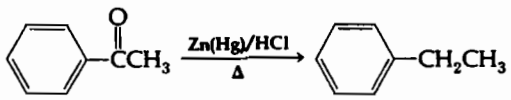


Cloruro de propanoílo



Propiofenona (1-Fenil-1-propanona) — **Propilbenceno 80 %**

La *reducción de Clemmensen*, complementaria, se lleva a cabo en medio fuertemente ácido. Se refluye la cetona con amalgama de cinc (una aleación de cinc y mercurio formada usualmente a partir de cinc metálico y una sal de mercurio) en una mezcla de ácido clorhídrico y ácido acético.

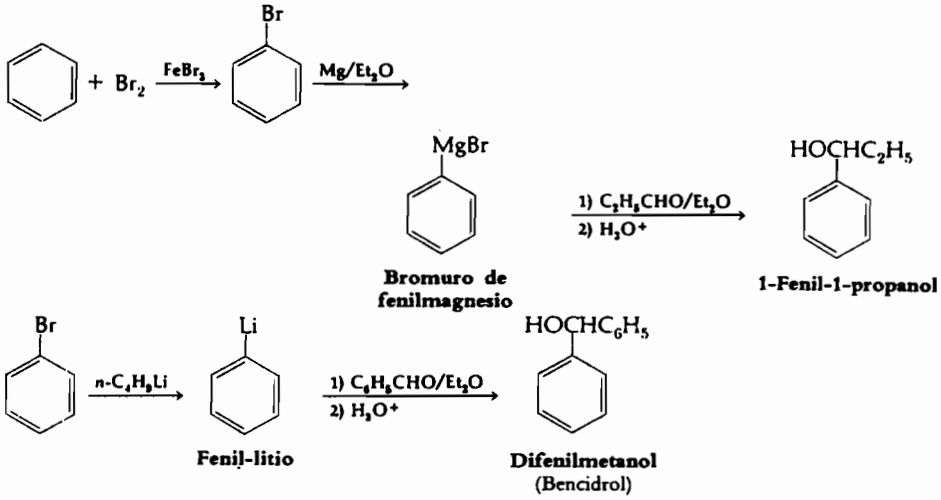


Acetofenona — **Etilbenceno 80 %**

PROBLEMA 13-40 | **Sugiera una secuencia para la síntesis del 1,7-dimetilnaftaleno a partir de tolueno y anhídrido succínico.**

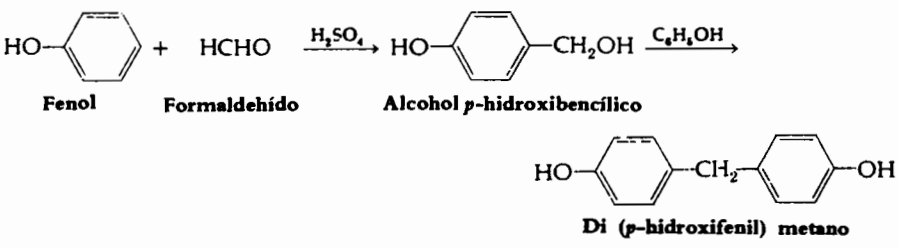
C. Otros métodos para la formación de enlaces carbono-arilo

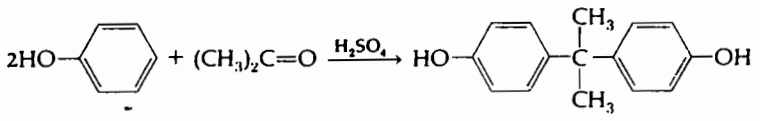
Los compuestos arilmagnésicos (reactivos de Grignard) y otros compuestos organometálicos son excelentes reactivos para la conexión de un anillo aromático a una cadena alquílica. Son prácticamente tan importantes como las reacciones de Friedel-Crafts en la química sintética de los compuestos aromáticos.



Aunque prominentes en la química de los compuestos aromáticos, los reactivos arilmetálicos no se encuentran clasificados mecanísticamente con los compuestos que experimentan sustitución aromática. El anillo aromático ejerce sólo una pequeña influencia en la química de los reactivos arilmagnésicos o arilíticos. Sus reacciones están relacionadas con la polaridad del enlace carbono-metal, de manera que resulta más adecuado considerarlos conjuntamente con sus análogos alquílicos (sec. 7-5).

Los compuestos aromáticos pueden experimentar reacciones con aldehídos y cetonas. El anillo aromático se adiciona al grupo carbonilo de manera similar a lo que ocurre en la adición aldólica y procesos relacionados (sec. 7-7), si bien normalmente se utiliza ácido para promover el proceso. La secuencia, conocida como *hidroxialquilación*, tiene un valor sintético más bien limitado, dado que el alcohol formado inicialmente se encuentra activado y continúa reaccionando para dar diarilalcanos y polímeros. La reacción ha tenido importancia económica en la preparación industrial de resinas fenol-formaldehído (sec. 20-2*D*) y de DDT (sección 9-5*C*).

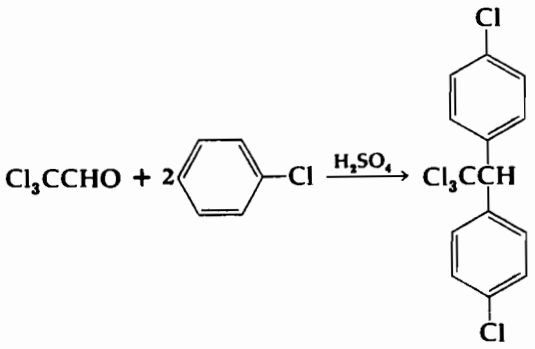




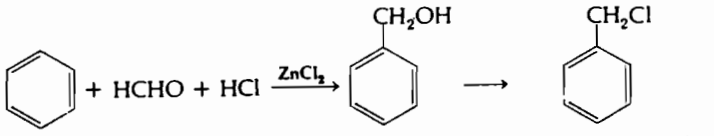
Fenol **Acetona** **2,2-Di (*p*-hidroxifenil) propano (Bisfenol A)**

PROBLEMA 13-41

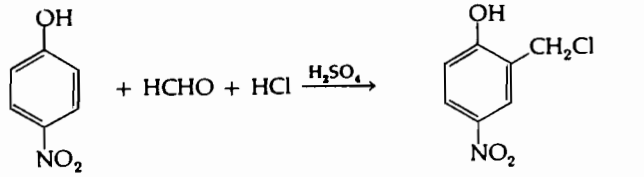
El DDT se prepara mediante la reacción catalizada por ácido del tricloroacetaldehído (cloral) con el clorobenceno. Sugiera un mecanismo para este proceso de importancia comercial.



La reacción de un aldehído con un anillo aromático en presencia de un halogenuro de hidrógeno puede conducir a *halogenoalquilación*, es decir, a la introducción de una cadena lateral α-halogenoalquílica. El ejemplo más común de esta reacción utiliza formaldehído y cloruro de hidrógeno y se conoce como *clorometilación*. El alcohol producido inicialmente se convierte en el correspondiente halogenuro a medida que se forma.



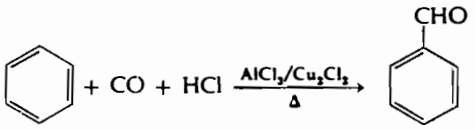
Cloruro de bencilo 79 %



***p*-Nitrofenol** **Cloruro de 2-hidroxi-5-nitrobencilo 69 %**

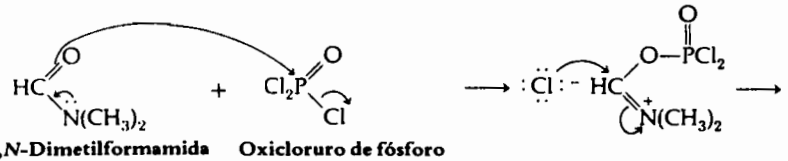
La potencial utilidad sintética de los aldehídos aromáticos ha atraído un considerable interés sobre la reacción de formilación. Antes de la introducción de la acilación de Friedel-Crafts con fluoruro de formilo (sec. 13-5*B*) se desarrollaron muchos métodos para sustituir al inasequible cloruro de formilo. La mayoría de ellos tienen un ámbito de aplicabilidad sintética limitado.

La síntesis de *Gatterman-Koch* utiliza monóxido de carbono y cloruro de hidrógeno a presión para conseguir la formilación. La reacción tiene una cierta importancia industrial. En el trabajo de laboratorio, se usa cloruro cuproso como catalizador en lugar de usar alta presión.

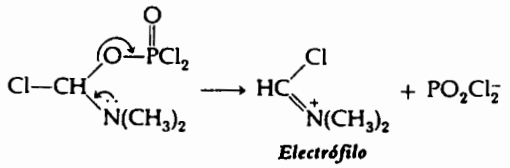


Benzaldehído
90 %

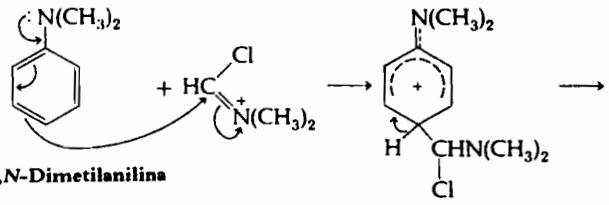
En la *reacción de Vilsmeyer*, las formamidas son la fuente del grupo formilo. El procedimiento es relativamente eficaz, si bien se halla limitado a los anillos aromáticos activados. La reacción del oxicloruro de fósforo con la formamida proporciona el electrófilo activo.



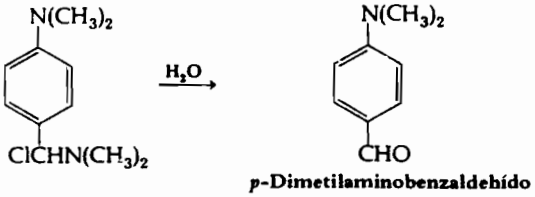
***N,N*-Dimetilformamida** **Oxicloruro de fósforo**



Electrófilo



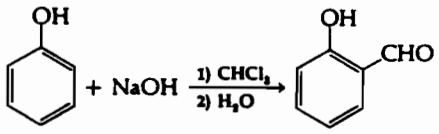
***N,N*-Dimetilanilina**



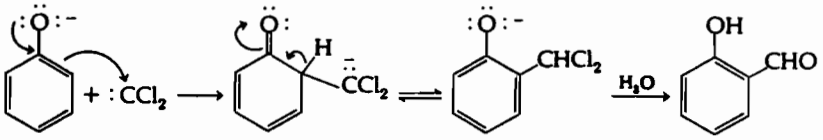
***p*-Dimetilaminobenzaldehído**
84 %

PROBLEMA 13-42 | **Sugiera un mecanismo para el paso final (hidrólisis) de la reacción de Vilsmeyer.**

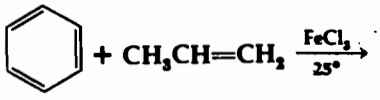
Los fenoles reaccionan con cloroformo en presencia de una base fuerte conduciendo a aldehídos aromáticos. El procedimiento, conocido como *reacción de Reimer-Tiemann*, es más bien limitado y transcurre con bajos rendimientos, pero es mecanísticamente interesante. El electrófilo es diclorocarbeno producido en la reacción del cloroformo con la base (sec. 11-3*F*).

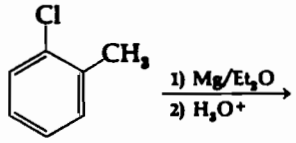


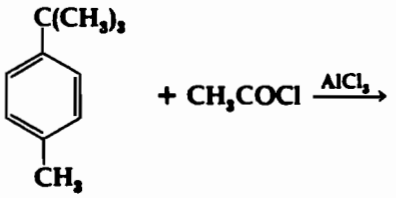
vía

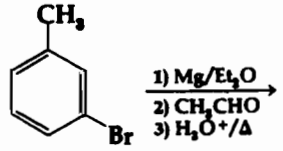


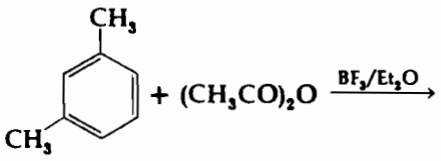
PROBLEMA 13-43 | **Prediga los productos principales de cada una de las siguientes reacciones. Nombre cada producto.**

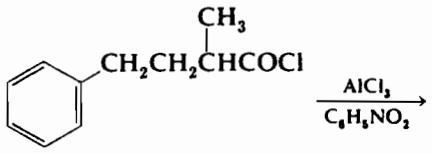
a 

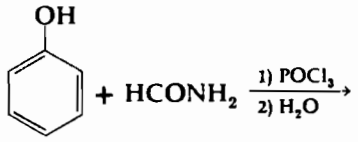
b 

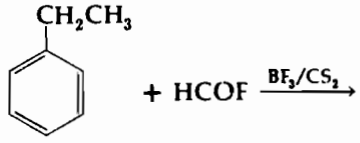
c 

d 

e 

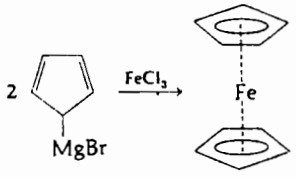
f 

g 

h 

D. Metalocenos

Una serie interesante de complejos aromáticos de los metales de transición (sección 11-4) son los *metalocenos*. El *ferroceno* (diciclopentadienilhierro) es un material cristalino, de color naranja, térmicamente estable (p.f., 173°), que se obtuvo por primera vez en 1951 de la reacción del bromuro de ciclopentadienilmagnesio con cloruro férrico. El ferroceno tiene una estructura de «sandwich» en la que el átomo de hierro (II) está situado entre las caras de dos anillos ciclopentadienílicos.



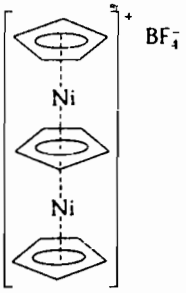
El enlace en el ferroceno implica la compartición de los seis electrones de cada anillo ciclopentadienílico con el átomo de hierro. Estos doce electrones más los seis electrones externos del ion ferroso proporcionan al hierro una favorable configuración de gas inerte con dieciocho electrones.

Se conocen otros metalocenos ciclopentadienílicos en los que intervienen muchos otros metales de transición. La mayoría de ellos se prepara a partir del anión ciclopentadienilo y sales metálicas.

$$2C_5H_5^-Na^+ + MX_2 \longrightarrow (C_5H_5)_2M + NaX_2$$

El rutenoceno (M = Ru) y el osmoceno (M = Os) son también complejos muy estables dado que, como el hierro, sus metales adquieren configuraciones favora-

bles de gas noble en el proceso de coordinación con dos anillos ciclopentadienílicos. Se ha descrito recientemente una estructura de «triple emparedado» en la que dos átomos de níquel están situados entre tres anillos ciclopentadienílicos.



Los anillos ciclopentadienílicos del ferroceno son aromáticos y experimentan muchas reacciones similares a las del benceno. El ferroceno es normalmente más reactivo que el benceno en la sustitución electrófila, lo que sugiere que sus electrones π son más asequibles. La acilación de Friedel-Crafts tiene lugar fácilmente con anhídrido acético utilizando catalizadores ácidos suaves.

$$(C_5H_5)_2Fe + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{H_3PO_4} CH_3COC_5H_4FeC_5H_5$$

La acilación desactiva al ferroceno frente a posteriores sustituciones. Puede conseguirse una segunda acilación utilizando un mejor catalizador ácido, como el tricloruro de aluminio. La reacción tiene lugar en el anillo no sustituido. El hecho de que haga falta un catalizador más enérgico indica que el carácter electrónico del metaloceno se transfiere de un anillo al otro.

$$CH_3COC_5H_4FeC_5H_5 + (CH_3CO)_2O \xrightarrow{AlCl_3} Fe(C_5H_4COCH_3)_2$$

El ferroceno experimenta metalación en el anillo conduciendo a intermedios útiles para síntesis posteriores. La halogenación y la nitración del ferroceno deben llevarse a cabo por métodos indirectos, dado que los metalocenos resultan fácilmente oxidados por los procedimientos usuales de sustitución aromática.

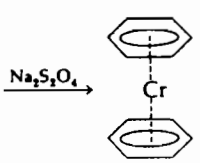
$$Fe(C_5H_5)_2 \xrightarrow{n\text{-BuLi}} C_5H_5FeC_5H_4Li \xrightarrow{n\text{-BuLi}} Fe(C_5H_4Li)_2$$

$$C_5H_5FeC_5H_4Li \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ CO_2} C_5H_5FeC_5H_4CO_2H$$

$$Fe(C_5H_4Li)_2 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ CO_2} Fe(C_5H_4CO_2H)_2$$

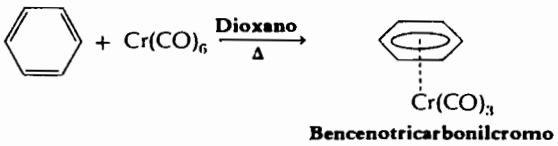
El benceno forma un complejo con cromo parecido a un metaloceno, pero que es considerablemente más reactivo.

$$2C_6H_6 + CrCl_3 \xrightarrow{AlCl_3/Al} [(C_6H_6)_2Cr]^+AlCl_4^-$$



Dibencenocromo

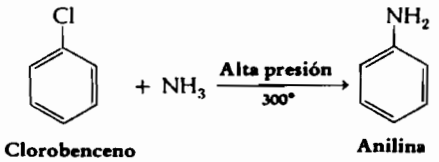
El complejo bencenotricarbonilcromo constituye un ejemplo de toda una variedad de complejos areno-metal de transición cuya aplicación como sustratos en nuevas reacciones de sustitución aromática está siendo investigada.



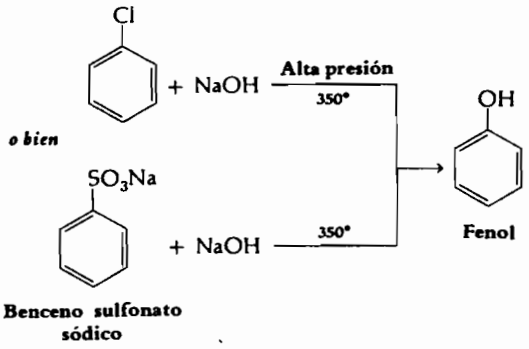
Bencenotricarbonilcromo

13-6 SUSTITUCION NUCLEOFILA AROMATICA

Si bien la sustitución electrófila es con mucho la reacción más general de los compuestos aromáticos, también tiene lugar la sustitución nucleófila. De hecho, las preparaciones industriales antiguas del fenol y la anilina eran procesos de sustitución nucleófila.



Clorobenceno **Anilina**

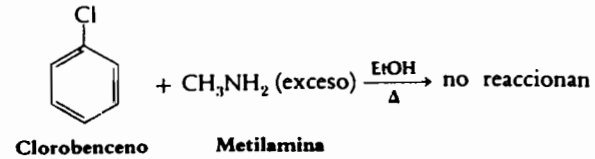


Benceno sulfonato sódico **Fenol**

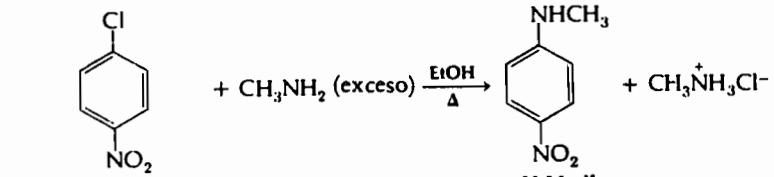
Las sustituciones nucleófilas aromáticas guardan similitud con toda una variedad de procesos que ya hemos encontrado anteriormente. Muchas de las reacciones implican la adición inicial del nucleófilo al anillo aromático seguida por la marcha de un grupo saliente. La secuencia guarda muchas semejanzas con la sustitución nucleófila sobre los derivados de los ácidos carboxílicos. Se cree que otras reacciones transcurren a través de un catión aromático o, en algunos casos, mediante una eliminación-1,2 inicial. La característica común de todos estos procesos es que se conserva la aromaticidad en el producto final.

A. El mecanismo de adición-eliminación

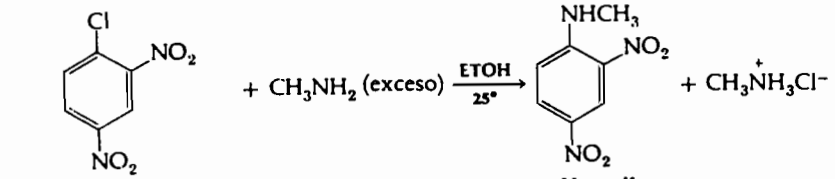
Como pista para la comprensión de un mecanismo de sustitución nucleófila aromática, examinemos la reacción de una amina (el nucleófilo) con clorobenceno o con clorobencenos nitro-sustituidos. La reacción tiene lugar con los clorobencenos sustituidos pero no, en las mismas condiciones, con el propio clorobenceno. El grupo nitro tiene claramente una influencia significativa sobre la velocidad de la reacción.



Clorobenceno **Metilamina**

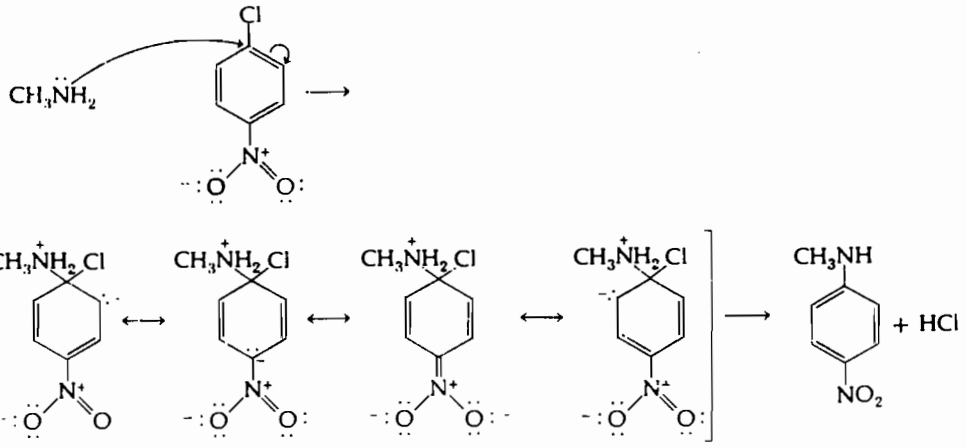


***p*-Nitroclorobenceno** ***N*-Metil-*p*-nitroanilina**



2,4-Dinitroclorobenceno ***N*-metil-2,4-dinitroanilina**

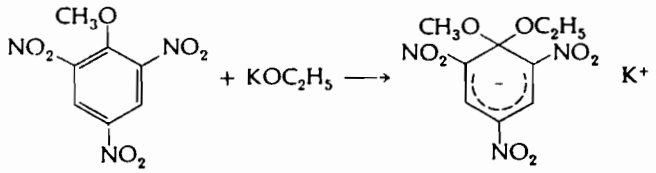
Sabemos que el grupo nitro es un excelente grupo atrayente de electrones. Es, por tanto, razonable suponer que reduce la energía de activación de la reacción al estabilizar la carga negativa generada cuando el nucleófilo se adiciona al anillo aromático. Por analogía con el mecanismo de la sustitución electrófila aromática, parece probable un mecanismo de adición-eliminación.



PROBLEMA 13-44 | **La sustitución nucleófila aromática en meta respecto al grupo nitro no tiene lugar normalmente. Utilizando *m*-cloronitrobenceno como sustrato, muestre por qué no es favorable la sustitución en meta.**

PROBLEMA 13-45 | **Dé una explicación a la observación de que la sustitución nucleófila sobre el 4-bromo-2,6-dimetilnitrobenceno es considerablemente más lenta que sobre el 4-bromonitrobenceno.**

Estudios cinéticos demuestran que estas reacciones son de segundo orden: de primer orden respecto al nucleófilo y de primer orden respecto al sustrato aromático. Probablemente, la prueba más convincente de que la adición es un paso inicial razonable fue aportada por el químico Meisenheimer, que aisló el aducto estable del picrato de metilo (el ácido pícrico es el 2,4,6-trinitrofenol) con etóxido potásico. Se han preparado muchos otros ejemplos de *complejos de Meisenheimer*.

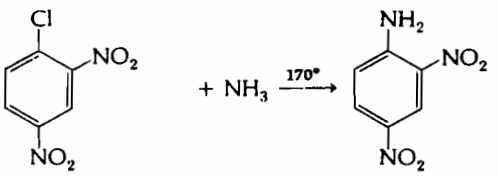


Picrato de metilo — ***Complejo de Meisenheimer***

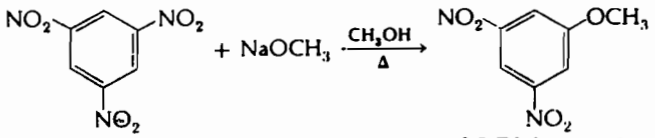
PROBLEMA 13-46 | **¿Por qué se nombra como un ácido el 2,4,6-trinitrofenol (ácido pícrico)?**

PROBLEMA 13-47 | **¿Cuáles son los factores principales que contribuyen a la estabilidad del complejo de Meisenheimer del picrato de metilo?**

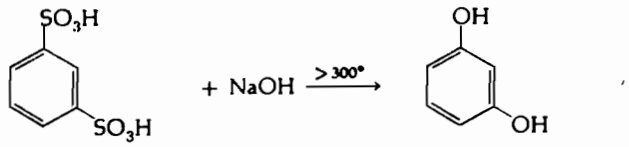
El mecanismo de adición-eliminación para la sustitución nucleófila es el más común en los compuestos aromáticos que contienen sustituyentes que son buenos atrayentes de electrones. Un halogenuro o el grupo ácido sulfónico son los más comúnmente desplazados en este proceso ipso (sec. 13-4*F*), dado que el hidruro es un mal grupo saliente. Se ha utilizado toda una gama de nucleófilos, pero los rendimientos son a menudo bajos debido a que normalmente es preciso trabajar a temperaturas elevadas, habiendo competencia con reacciones secundarias.



2,4-Dinitroclorobenceno — **2,4-Dinitroanilina 76 %**



1,3,5-Trinitrobenceno — **3,5-Dinitroanisol** **77 %**



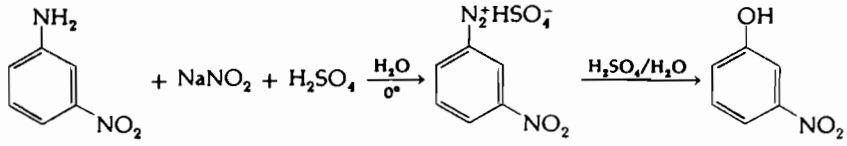
Acido benceno-1,3-disulfónico — **Resorcinol** (1,3-dihidroxibenceno) **≈ 100 %**

PROBLEMA 13-48 **Las velocidades de sustitución nucleófila de los nitrohalogenobencenos dependen del halógeno desplazado. El orden F ≫ Cl > Br > I es el opuesto al observado respecto a la aptitud como grupo saliente en la mayoría de las otras reacciones de sustitución. ¿De qué manera es consistente esta información con el mecanismo en dos pasos para la sustitución nucleófila aromática?**

PROBLEMA 13-49 **Explique por qué un químico sintético preparará normalmente un éter alquil arílico a partir de un fenóxido y un halogenoalcano en vez de utilizar un alcóxido y un compuesto halogenoaromático.**

B. El mecanismo del catión arilo. Sales de diazonio

Las sales de aril diazonio se hidrolizan en agua conduciendo a los correspondientes fenoles. El resultado neto de la reacción es la sustitución del grupo diazonio por el nucleófilo (agua).



***m*-Nitroanilina** — ***m*-Nitrofenol** **86 %**

Existen pruebas de que la reacción transcurre a través de un catión arilo. La fuerza motriz para la formación de este reactivo catión es la salida de nitrógeno, un buen grupo saliente.

$$C_6H_5{-}N_2^+ \longrightarrow C_6H_5^+ + N_2 \xrightarrow{Nu:^-} C_6H_5{-}Nu$$

PROBLEMA 13-50 **Durante la hidrólisis del tetrafluoroborato de *p*-toluenodiazonio-^{15}N marcado isotópicamente se observó la siguiente isomerización:**

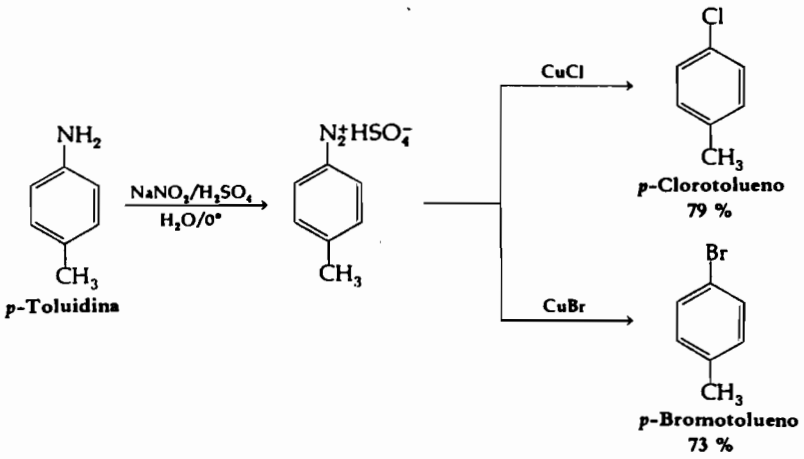
$$p\text{-}CH_3C_6H_4{-}{}^*\overset{+}{N}{\equiv}N\ BF_4^- \xrightleftharpoons{H_3O^+} p\text{-}CH_3C_6H_4{-}\overset{+}{N}{\equiv}N^*\ BF_4^-$$

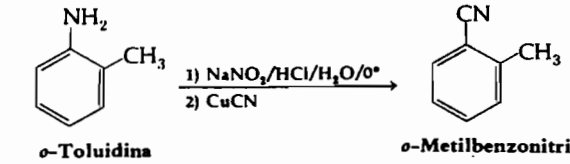
¿Cómo se relaciona este hecho con la existencia de un catión fenilo en las reacciones de las sales de diazonio?

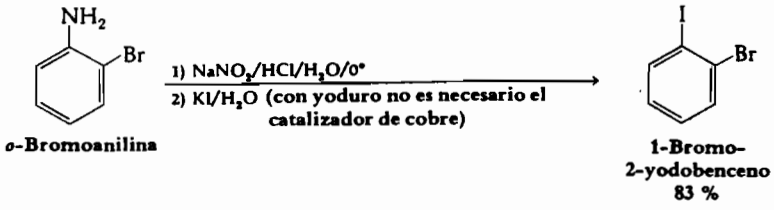
PROBLEMA 13-51

La reacción de un catión *terc*-butilo con ion cloruro es cerca de 180 veces más rápida que con agua. Una comparación similar, utilizando el catión fenilo generado a partir del cloruro de bencenodiazonio, da una relación de velocidades de aproximadamente 3. Justifique la menor selectividad del catión fenilo.

Una serie de reacciones de sustitución de sales de diazonio utiliza las sales cuprosas de varios nucleófilos. El proceso, conocido como la *reacción de Sandmeyer*, se cree que transcurre mediante un mecanismo por radicales libres (sección 18-3*A*). La reacción es útil en síntesis dado que la sustitución es regioespecífica al reemplazar el grupo diazonio. Constituye un método general para la preparación de cloruros de arilo.





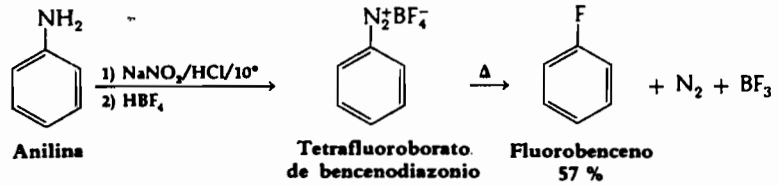


PROBLEMA 13-52

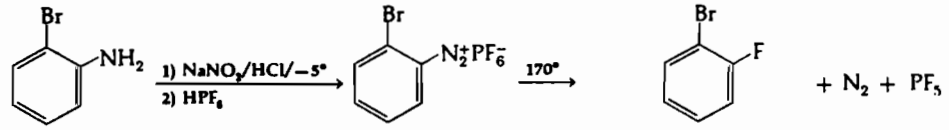
La dinitración del benceno conduce a menos de un uno por ciento de *p*-dinitrobenceno. Muestre cómo puede emplearse el $CuNO_2$ en la reacción de Sandmeyer para preparar este producto a partir del benceno.

La sustitución por flúor no tiene lugar en las condiciones de la reacción de Sandmeyer. Un proceso íntimamente relacionado implica la descomposición tér-

mica de un tetrafluoroborato de diazonio (la *reacción de Schiemann*) o su modificación más reciente utilizando ácido hexafluorofosfórico.

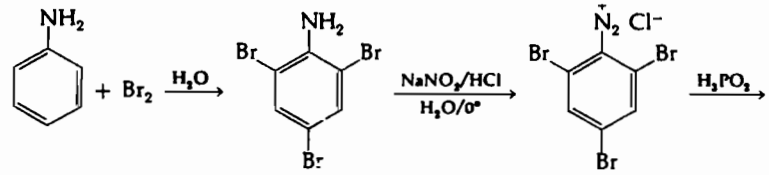


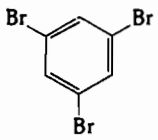
Anilina **Tetrafluoroborato de bencenodiazonio** **Fluorobenceno 57 %**



***o*-Bromoanilina** ***o*-Fluorobromobenceno 57 %**

Una de las aplicaciones sintéticas más útiles de una sal de diazonio es la sustitución de N_2 por un átomo de hidrógeno. El ácido hipofosforoso es el reactivo más comúnmente utilizado para la reacción, aunque también se ha utilizado el borohidruro sódico. La secuencia permite al químico utilizar la orientación orto-para de un grupo amino y eliminar después este sustituyente de la molécula.





1,3,5-Tribromobenceno

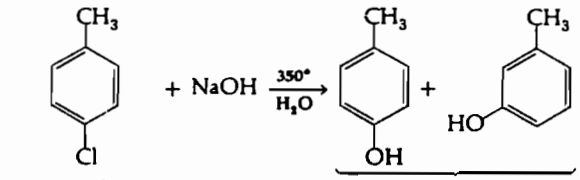
Las sales de aril diazonio son a menudo explosivas cuando están secas. Deben manejarse con especial cuidado. Generalmente, se preparan a temperaturas próximas a 0° y se utilizan sin aislarse.

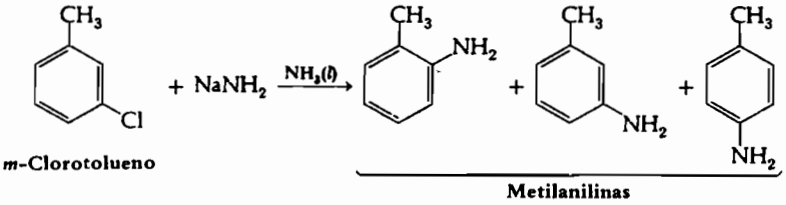
PROBLEMA 13-53 **Justifique la observación experimental de que las sales de aril diazonio son considerablemente más estables que las sales de alquil diazonio.**

C. El mecanismo de eliminación-adición. Bencino

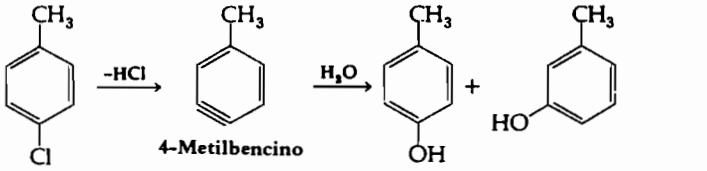
Las reacciones de los halogenobencenos sustituidos con bases fuertes conducen también a productos de sustitución nucleófila. Pero los productos son soprendentes, ya que la monosustitución por la base-nucleófilo transcurre dando una mezcla

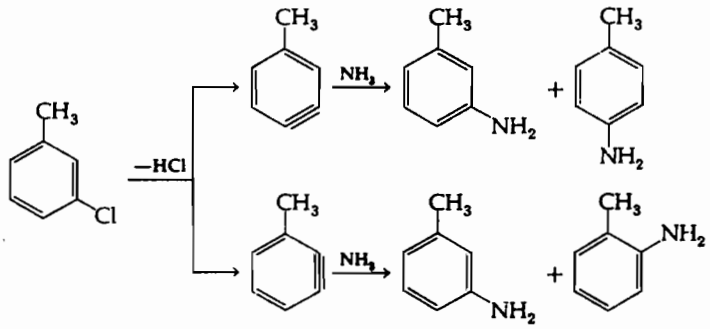
de isómeros. La posición de sustitución no corresponde necesariamente al átomo de carbono del que parte el grupo saliente.





Las investigaciones sobre estos resultados en la década de 1950 condujeron a la proposición de que la reacción implica la eliminación inicial de HX por la base fuerte. El intermedio inestable que se forma contiene un triple enlace en el anillo bencénico y es conocido como bencino (1,2-deshidrobenceno). La adición del nucleófilo (base) puede tener lugar sobre cualquiera de los dos extremos del triple enlace y conduce a los productos observados.

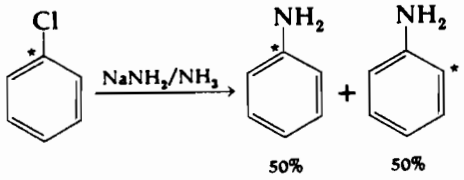




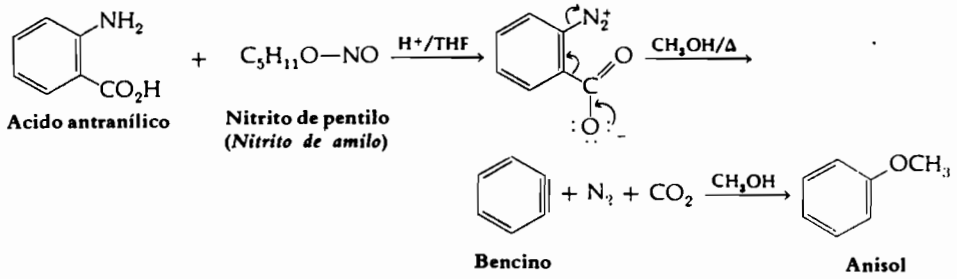
Por sorprendente que pueda parecer la existencia de este intermedio, existen sólidas pruebas a favor del bencino. Además de los estudios de productos tales como los anteriormente indicados, se encuentra que el 2,6-dimetilclorobenceno no reacciona con el amiduro sódico en amoniaco líquido. No existe ningún átomo de hidrógeno en β respecto al halógeno asequible para la eliminación. El orden de reactividad de los halógenos es I > Br > Cl > F, como es de esperar si la eliminación es el paso que controla la velocidad. El bencino ha sido incluso atrapado mediante una reacción de Diels-Alder (sec. 12-3*A*).

PROBLEMA 13-54 **¿Por qué la sustitución nucleófila del clorobenceno tiene lugar a través de un mecanismo bencino, mientras la sustitución nucleófila de los cloronitrobencenos transcurre vía la secuencia de adición-eliminación?**

PROBLEMA 13-55 **Roberts y colaboradores llevaron a cabo un importante experimento para demostrar la existencia del bencino. Se trató clorobenceno marcado con ^{14}C en la posición a la que estaba unido el cloro con amiduro sódico en amoniaco líquido y se analizó la anilina formada para determinar la posición del ^{14}C. Los resultados están indicados abajo. Muestre cómo estos datos son consistentes con el intermedio bencino.**

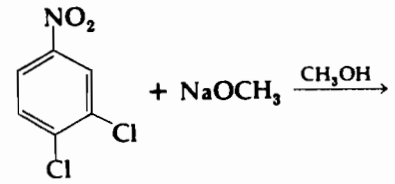


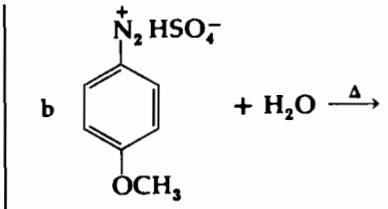
Cuando se produce bencino por eliminación usando una base fuerte, dicha base es también el nucleófilo que se adiciona al bencino y forma el producto de sustitución. También es posible producir bencino mediante un procedimiento que no involucra una base fuerte, permitiendo entonces que un nucleófilo no básico se adicione al intermedio. Un método así es la descomposición térmica de la sal de diazonio derivada del ácido antranílico. El nitrito de pentilo (nitrito de amilo) se usa para preparar la sal de diazonio.

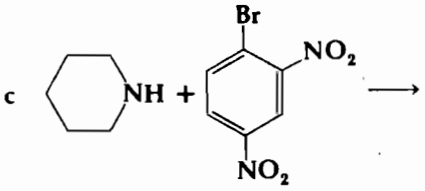


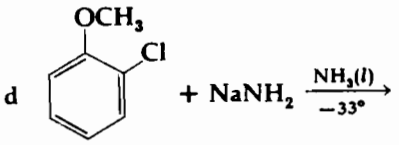
PROBLEMA 13-56 **Cuando se prepara comercialmente el fenol a partir de clorobenceno e hidróxido sódico a 400° C aproximadamente, el principal producto secundario es el éter difenílico. Sugiera cómo ocurre la formación de este producto secundario.**

PROBLEMA 13-57 **Prediga los productos principales de cada una de las siguientes reacciones. Nómbrelos y aporte un mecanismo para su formación.**

a 

b 

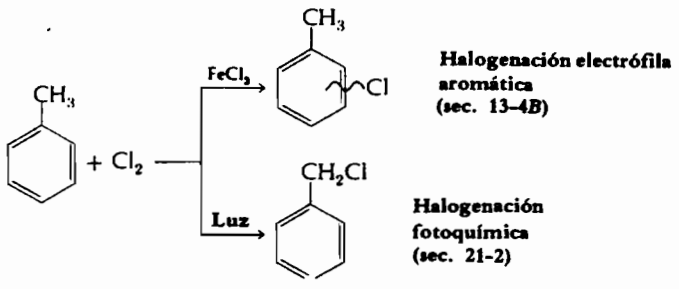
c 

d 

13-7 SINTESIS CON COMPUESTOS AROMATICOS

Hemos visto repetidamente que uno de los principales objetivos del químico orgánico es la manipulación de estructuras químicas con el fin de obtener algún producto deseado. El anillo bencénico ofrece con toda seguridad una rica fuente de síntesis potenciales mediante reacciones llevadas a cabo directamente sobre el anillo aromático.

No obstante, la química de los compuestos aromáticos es considerablemente más amplia que las simples reacciones sobre el anillo aromático. Una vez un sustituyente o una cadena lateral carbonada están unidos al anillo, el producto puede experimentar dos tipos de reacciones. Puede tener lugar sustitución sobre el anillo o bien los grupos sustituyentes pueden experimentar las reacciones típicas de los compuestos alifáticos. En algunos casos, el mismo reactivo puede reaccionar en una u otra parte de la molécula dependiendo de las condiciones de reacción.

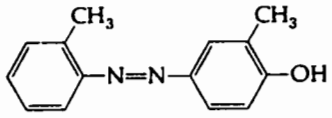


En la presente sección se introduce la aplicación de reacciones orgánicas a la síntesis de compuestos aromáticos. En el capítulo 14 se explorará la síntesis general de compuestos orgánicos complejos.

A. Manipulación de los sustituyentes del anillo

La introducción de un grupo sustituyente en el benceno da lugar a las características de orientación y activación inherentes al sustituyente en particular. Al diseñar una síntesis, es necesario tener en cuenta tales factores. La síntesis ideal introduciría cada sustituyente con elevado rendimiento y sin necesidad de separar mezclas de isómeros. Aunque este ideal es difícil de conseguir, una planificación cuidadosa del camino sintético puede conducir a la formación satisfactoria de producto.

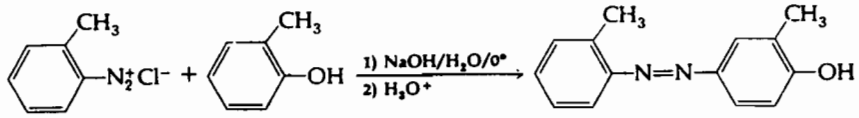
Supongamos que deseamos preparar el azocompuesto **A** para usarlo como colorante. El tolueno es la principal materia prima, junto con los otros reactivos orgánicos e inorgánicos necesarios.



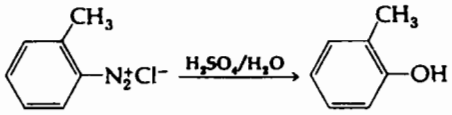
A
(Objetivo)

Dos anillos aromáticos se hallan conectados por el grupo azo, lo que sugiere que el producto final debe formarse mediante una reacción de acoplamiento (sección 13-4*E*). Pero, ¿qué parte de la molécula debe ser la sal de diazonio precursora en nuestro esquema?

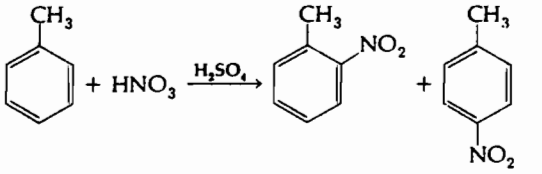
Recuerde que la reacción de acoplamiento azo transcurre favorablemente sobre anillos activados. Debemos utilizar, por tanto, la porción fenólica de la molécula como nucleófilo.



Debemos construir ahora las dos moléculas precursoras a partir del tolueno. Ambas son toluenos orto-sustituidos. Más aún, el fenol (*o*-cresol) puede prepararse a partir del compuesto de diazonio (sec. 13-6*B*). Un compuesto intermedio puede servir para preparar los dos componentes principales de la reacción.

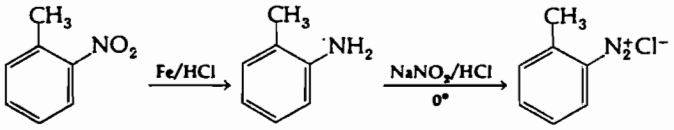


La sal de diazonio requerida se prepara a partir de la amina correspondiente, la cual proviene de la nitración del tolueno seguida de reducción (sec. 13-4*A*).



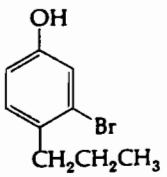
(p.f. −9°, p.eb. 222°) (p.f. 52°, p.eb. 239°)

Separar isómeros



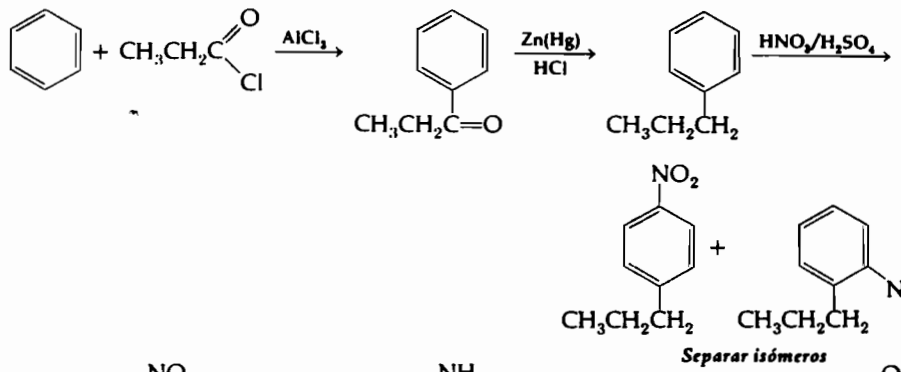
La separación de los *orto*- y *para*-nitroluenos ilustra una de las consideraciones prácticas en muchas síntesis aromáticas. Los puntos de ebullición de los dos isómeros son demasiado próximos para permitir una separación eficiente por destilación. Los puntos de fusión son muy diferentes, lo que sugiere que la cristalización podría ser un método de separación. El isómero para, más simétrico, posee normalmente un punto de fusión más elevado dado que las moléculas pueden encajar en una red cristalina más compacta. La separación por cromatografía es otra posibilidad.

Como otro ejemplo, supongamos que deseamos preparar el 3-Bromo-4-propilfenol a partir del benceno y otros reactivos orgánicos e inorgánicos. Consideremos para la síntesis las siguientes reacciones: bromación directa (sección 13-4*B*) para proveer el sustituyente bromo, alquilación o acilación de Friedel-Crafts (sección 13-5*A*) seguida de reducción (sec. 13-5*B*) para la introducción del grupo propilo e hidrólisis de una sal de diazonio (sección 13-6*B*) o sustitución por hidróxido (sec. 13-6*C*) para dar el fenol.

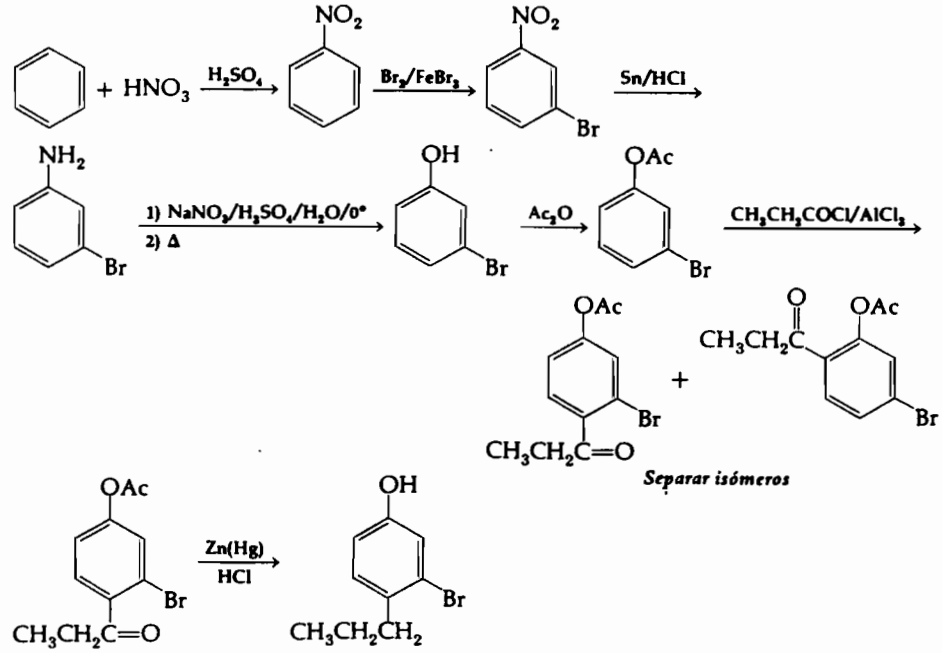


Objetivo

Debemos ahora elegir entre las posibles reacciones para ver cuáles son las mejores para nuestro problema sintético específico. Los efectos orientadores asociados a la introducción de cada sustituyente serán de importancia particular. La acilación seguida de reducción puede conducir al propilbenceno, cuya nitración se halla dirigida a las posiciones orto y para. La separación de los isómeros va seguida por la bromación del compuesto para-sustituido para dar el tipo de sustitución requerido. La síntesis puede completarse mediante la conversión del grupo nitro en hidroxilo. La reducción del nitro a amino (sec. 13-4*A*), seguida de diazoación e hidrólisis, completa esta última transformación.

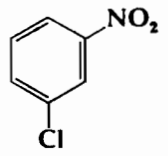


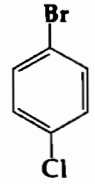
Otra secuencia, íntimamente relacionada, introduciría los grupos en orden diferente. Se utiliza el grupo nitro para dirigir el bromo a la posición meta y posteriormente se convierte en hidroxilo para proporcionar orientación orto-para en el paso de acilación. El grupo hidroxilo se protege, dado que la reacción de Friedel-Crafts no transcurre bien en presencia de un grupo hidroxilo libre.

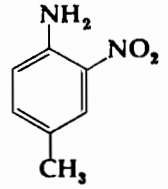


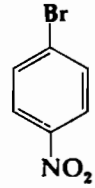
La estrategia sintética favorecería probablemente la primera secuencia, dado que es mejor tener los pasos con bajo rendimiento, tales como el paso relacionado con separación de isómeros, al principio de la síntesis. La segunda secuencia introduce también un paso adicional al proteger el grupo hidroxilo.

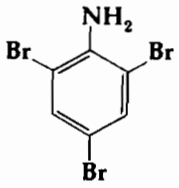
PROBLEMA 13-58 **Sugiera una secuencia sintética para la preparación de cada uno de los compuestos siguientes partiendo del benceno. Comente todas las características críticas de sus métodos.**

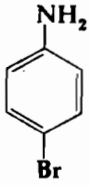
a 

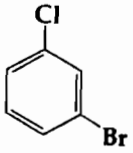
b 

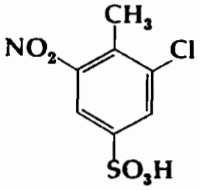
c 

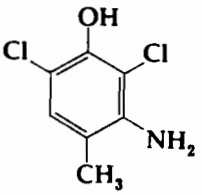
d 

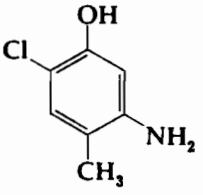
e 

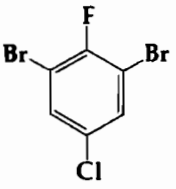
f 

g 

h 

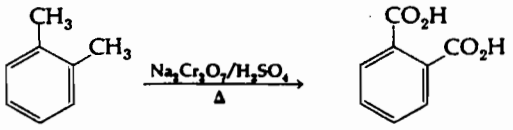
i 

j 

k 

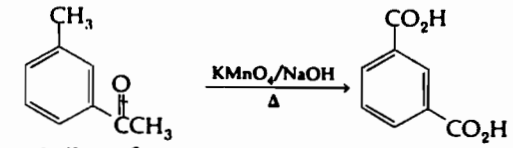
B. Oxidación y reducción de compuestos aromáticos

La estabilidad química de un anillo aromático ha permitido a los químicos la utilización de la degradación oxidativa de cadenas laterales alquílicas como método de elucidación estructural. La oxidación vigorosa con dicromato o permanganato conduce a ácidos arenocarboxílicos en los que la posición del grupo carboxilo indica la situación de la cadena lateral original. Todos los ácidos arenocarboxílicos son sólidos con puntos de fusión bien definidos. Antes de que los métodos espectroscópicos modernos fueran asequibles, el método de degradación oxidativa fue muy utilizado como comprobación estructural.

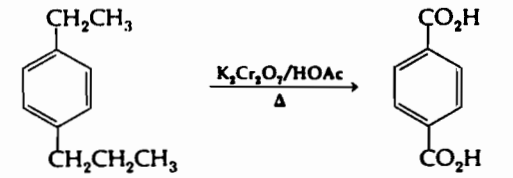


o-Xileno

Acido ftálico
(Acido
1,2-bencenodicarboxílico)
(p.f. 210°)

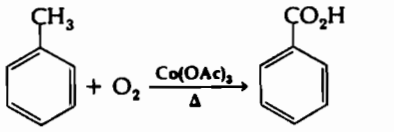


m-Metilacetofenona — Acido isoftálico (p.f. 348°)



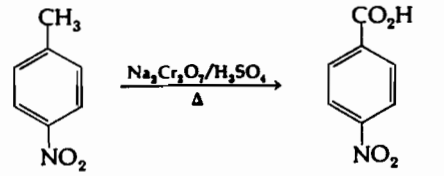
p-Etilpropilbenceno — Acido tereftálico (p.f. 425°)

La oxidación tiene muchas aplicaciones sintéticas para la preparación de ácidos carboxílicos aromáticos. La oxidación catalítica del tolueno con oxígeno es una ruta comercial importante al ácido benzoico.

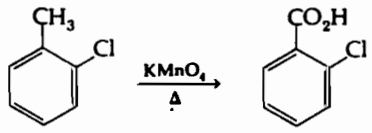


Tolueno — Ácido benzoico

Sustituyentes tales como nitro y halógeno son estables frente al procedimiento de oxidación, de manera que pueden prepararse ácidos benzoicos sustituidos.

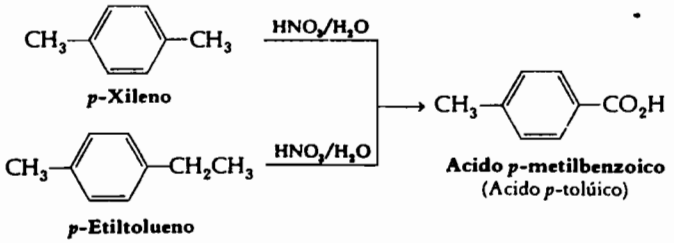


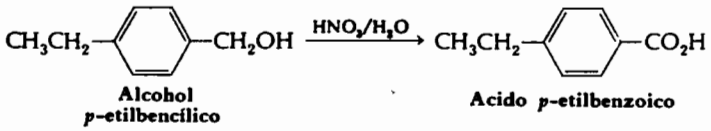
p-Nitrotolueno — Acido *p*-nitrobenzoico



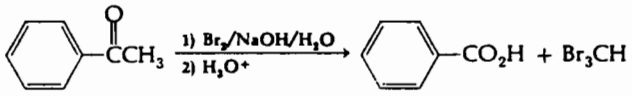
o-Clorotolueno — Acido *o*-clorobenzoico

El ácido nítrico diluido es suficientemente suave para permitir la oxidación selectiva de una sola cadena lateral. La oxidación tiene lugar normalmente en la cadena lateral más larga o en el sustituyente que contiene un grupo funcional oxigenado.



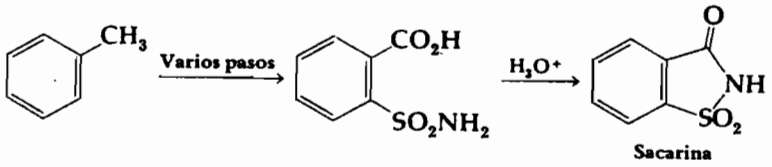


La relación del haloformo (prob. 8-18) es otro método muy selectivo para convertir un sustituyente acetilo en un ácido carboxílico.



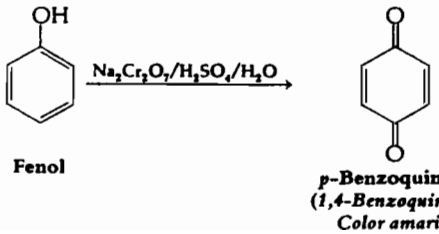
PROBLEMA 13-59

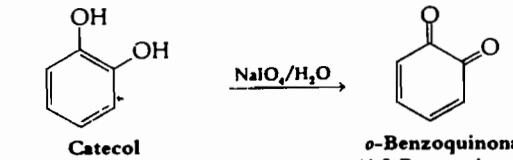
La sacarina puede prepararse a partir del tolueno mediante una secuencia sintética cuyo último paso implica la formación intramolecular de una imida mixta.



Sugiera una secuencia sintética para la conversión del tolueno en el precursor de la sacarina.

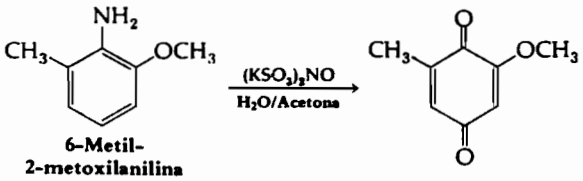
La oxidación de los fenoles y anilinas produce una clase de compuestos denominados *quinonas*. Las quinonas son ciclohexadienonas conjugadas no aromáticas. Además de los agentes oxidantes usuales, tales como dicromato y peryodato, el nitrosodisulfonato potásico (sal de Fremy) se utiliza ampliamente para la preparación de quinonas.





Catecol
(1,2-Dihidroxibenceno)

***o*-Benzoquinona**
(1,2-Benzoquinona)
Color rojo



6-Metil-
2-metoxilanilina

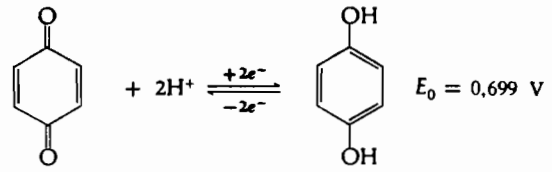
6-Metil-2-metoxi-
1,4-benzoquinona
Color amarillo

PROBLEMA 13-60

a Sugiera un mecanismo para la oxidación del fenol a *p*-quinona mediante ácido crómico acuoso. (Recuerde el proceso relacionado de oxidación de un alcohol.)

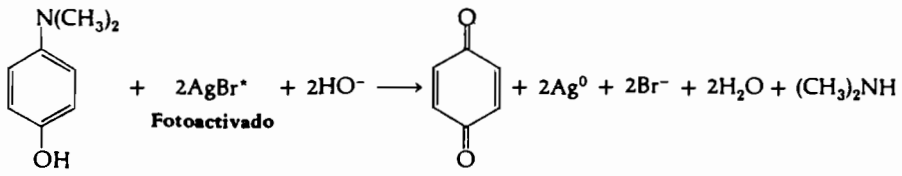
b Sugiera por qué el 1,3-dihidroxibenceno no se oxida a una quinona.

El par quinona-hidroquinona constituye un sistema de oxidación-reducción de interés químico y electroquímico. El par se interconvierte fácilmente con un potencial de reducción que se ha utilizado como referencia para células electroquímicas (sec. 21-3).

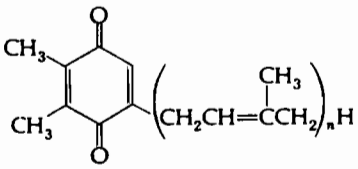


***p*-Benzoquinona** **Hidroquinona**

Parte de la química del desarrollo fotográfico implica quinonas. La hidroquinona y los *p*-aminofenoles relacionados son oxidados a *p*-benzoquinonas por el bromuro de plata fotoactivado. Cuando se lava el bromuro de plata no activado con hiposulfito sódico, la plata metálica reducida deja la imagen negra de un negativo fotográfico.

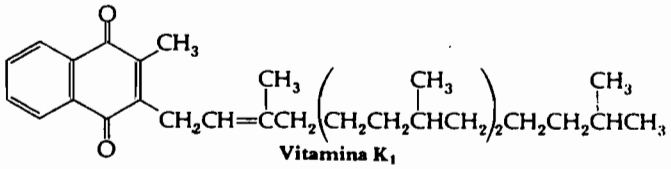


La plastoquinona es sintetizada por las plantas y parece desempeñar un papel en la transferencia electrónica durante los procesos fotosintéticos. Una larga cadena lateral terpenoide (sec. 11-5) se halla conectada al grupo quinónico.

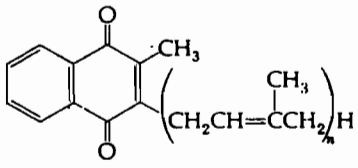


Plastoquinona

Las vitaminas K_1 y K_2 son naftoquinonas con cadenas laterales terpenoides. Se hallan ampliamente distribuidas en las plantas y se consideran esenciales para una adecuada coagulación de la sangre en los animales.

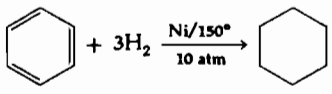


Vitamina K_1



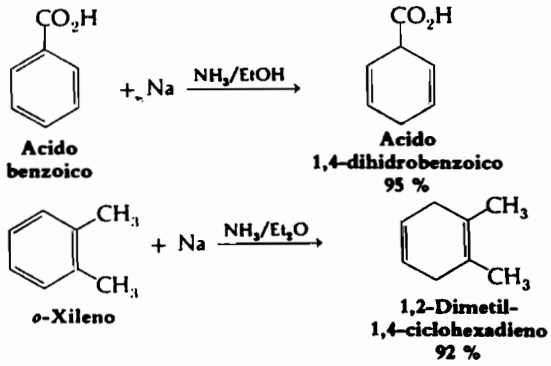
Vitamina K_2

El anillo bencénico es relativamente resistente a la mayoría de las técnicas de reducción. La hidrogenación catalítica (sec. 11-3*H*) puede conseguirse, pero normalmente se requieren temperatura y presión elevadas. La reducción transcurre generalmente de forma completa, hasta el ciclohexano.

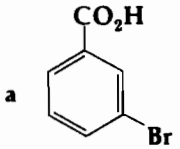


PROBLEMA 13-61 **Cuando el benceno y una cantidad equimolar de hidrógeno reaccionan en condiciones catalíticas favorables para la hidrogenación, sólo se forma 1/3 de mol de ciclohexano, recuperándose inalterados dos tercios del benceno. Explique esta observación experimental.**

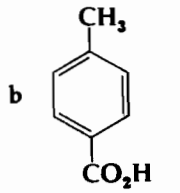
Un anillo aromático se reduce selectivamente a un ciclohexadieno no conjugado mediante *reducción por un metal en disolución*. El reactivo para la *reducción de Birch* es un metal alcalino en amoniaco líquido con una fuente de protones como un alcohol. La reacción sigue un mecanismo por radicales libres (sección 18-3*E*) en el que el metal es la fuente de electrones. La reducción no afecta a los dobles enlaces no conjugados que puedan existir en la cadena lateral.



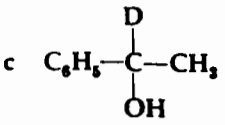
PROBLEMA 13-62 **Sugiera una secuencia sintética para la preparación de cada uno de los siguientes compuestos partiendo de benceno o tolueno.**



a



b

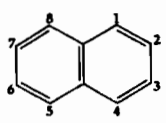


c

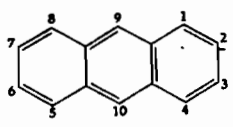
d $C_6H_5CH_2CH_2OH$

13-8 COMPUESTOS AROMATICOS POLICICLICOS

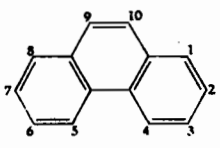
Los compuestos aromáticos policíclicos contienen dos o más anillos aromáticos condensados mediante la compartición de un enlace carbono-carbono común. (El bifenilo y otros compuestos polifenílicos se tratan como bencenos fenil sustituidos en las secciones precedentes y no se consideran aquí.) Los más comunes están constituidos por anillos condensados de seis miembros, tal como se ilustra a continuación. Nótese que el sistema de nomenclatura IUPAC sólo asigna números a las posiciones en las que puede tener lugar la sustitución.



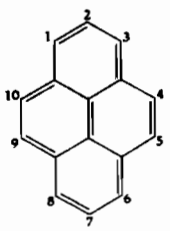
Naftaleno



Antraceno



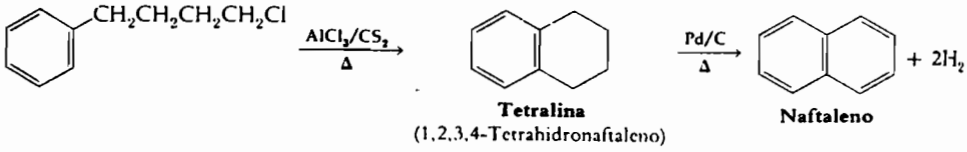
Fenantreno



Pireno

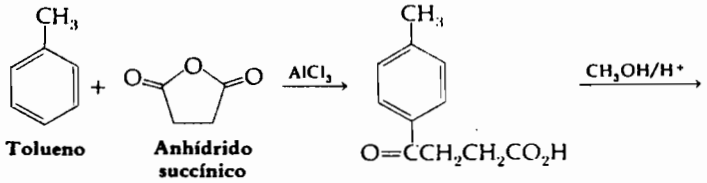
A. Fuentes de hidrocarburos aromáticos policíclicos

El alquitrán de carbón, el destilado pesado obtenido cuando se calienta carbón en ausencia de oxígeno para producir coque, es la fuente principal de naftaleno y de los compuestos aromáticos policíclicos relacionados. El naftaleno, el antraceno y el fenantreno se recuperan del destilado del alquitrán de carbón que hierve a 250–350°. Estos compuestos y sus análogos estructurales pueden también prepararse mediante la ciclación de derivados del benceno por métodos que ya se han considerado anteriormente.

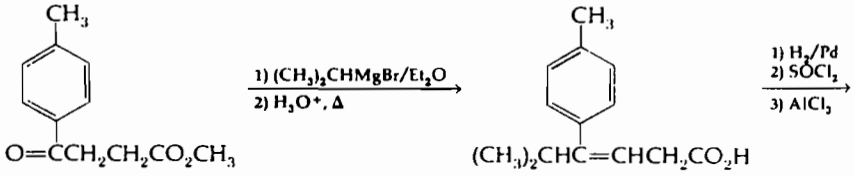


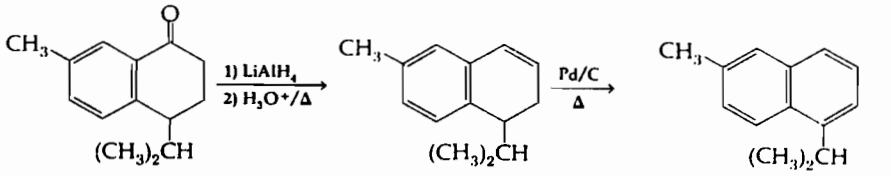
Tetralina
(1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno)

Naftaleno

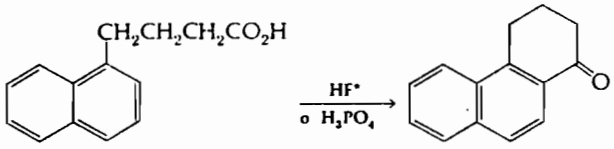


Tolueno **Anhídrido succínico**





1-Isopropil-6-metilnaftaleno



Acido 4-(1-naftil) butanoico

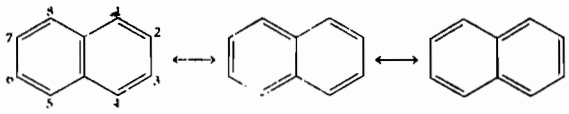
1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno

B. Reacciones

El naftaleno experimenta los mismos tipos de reacciones de sustitución electrófila que el benceno. Este hecho no es sorprendente, dado que el naftaleno posee una

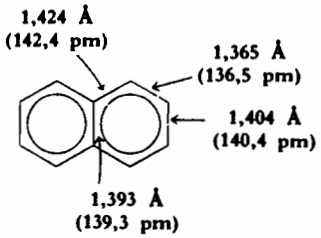
* La ciclación de Friedel-Crafts se lleva a cabo a menudo partiendo del ácido carboxílico, utilizando como catalizador ácido fluorhídrico o ácido fosfórico.

energía de resonancia de aproximadamente 61 kcal/mol (255 kJ/mol). Puede representarse como un híbrido de resonancia de tres estructuras de Kekulé.



PROBLEMA 13-63

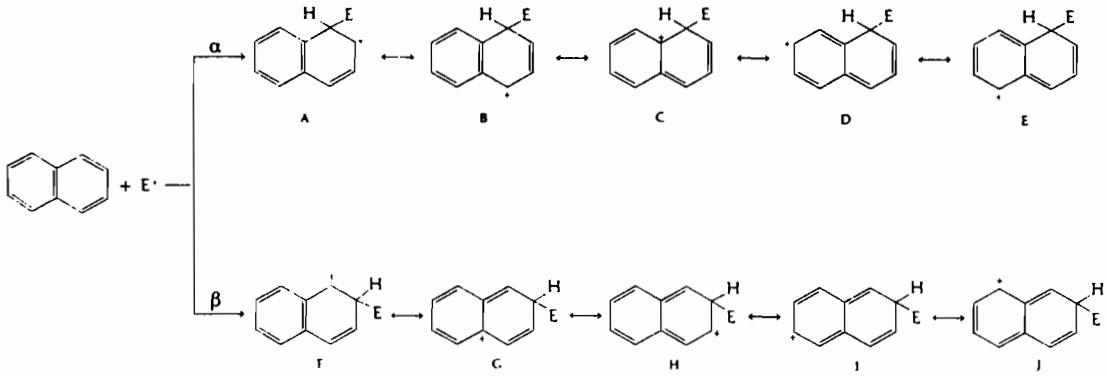
En contraste con el benceno, no todas las longitudes de los enlaces carbono-carbono del naftaleno son iguales. Utilice las estructuras resonantes del naftaleno como base para racionalizar estos datos.



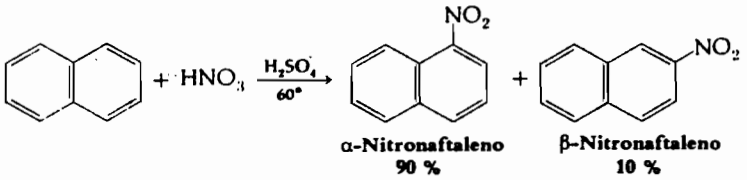
La sustitución en el átomo de carbono número 1 (llamado usualmente el carbono alfa) del naftaleno se halla favorecida cinéticamente respecto a la sustitución en la posición 2 (beta). Las diferentes estabilidades de los intermedios formados en cada caso proporcionan una explicación para estas observaciones experimentales (fig. 13-9).

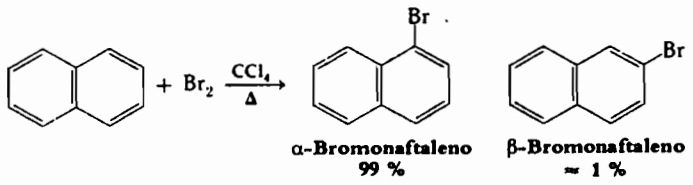
FIGURA 13-9

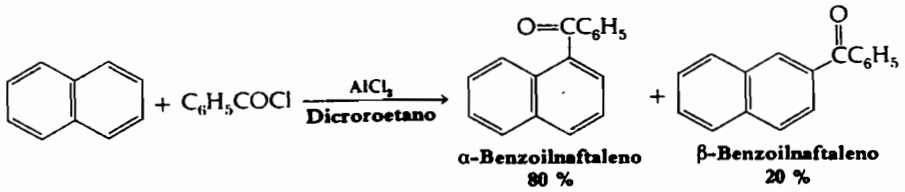
Estructuras de resonancia para los intermedios en la sustitución alfa y beta en el naftaleno.



Pueden dibujarse cinco estructuras resonantes importantes para los cationes intermedios formados en la sustitución α y en la sustitución β. Dos de las estructuras para la sustitución α (**A** y **B**) conservan un anillo aromático, mientras que en la sustitución β sólo una estructura (**F**) lo conserva. *La sustitución en la posición alfa se halla favorecida porque transcurre a través del intermedio más estable.*







La sulfonación del naftaleno produce los ácidos α- o β-naftalenosulfónicos dependiendo de la temperatura de reacción. Una temperatura baja conduce al producto de α-sustitución esperado, mientras que temperaturas elevadas resultan en la formación de un producto de β-sustitución. Este resultado se hace comprensible cuando se encuentra que el producto α se convierte en su isómero β a temperaturas más altas. Se comentó (sec. 13-4C) que la sulfonación del benceno es reversible. Lo mismo sucede con el naftaleno. El ácido β-naftalenosulfónico es el isómero más estable (equilibrio), mientras que el ácido α-naftalenosulfónico se forma más rápidamente (cinético)

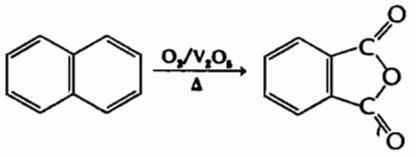


PROBLEMA 13-64 | **Sugiera una razón para la mayor estabilidad del ácido β-naftalenosulfónico respecto al isómero α.**

La energía de resonancia del naftaleno es cerca de 1,7 veces la del benceno. Una reacción que interrumpa o destruya la aromaticidad de un solo anillo implica la pérdida de unas 25 kcal/mol (105 kJ/mol) en vez de las 36 kcal/mol (150 kJ/mol) propias del benceno. Estos datos justifican la mayor reactividad relativa

del naftaleno y la observación de que un anillo sea más reactivo que el otro. (Aunque podemos hablar del primer o del segundo anillo del naftaleno, los dos anillos son idénticos antes de que tenga lugar la reacción. Sólo cuando ocurre la reacción se hacen distinguibles.)

Hasta hace poco, la oxidación del naftaleno era la principal fuente industrial del anhídrido ftálico utilizado en la producción de polímeros. Esta conversión ilustra cómo el mantenimiento de la aromaticidad de un anillo del naftaleno es energéticamente muy favorable.

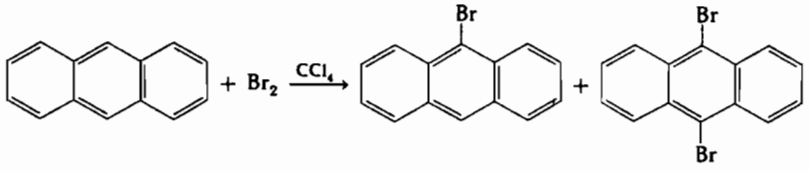


Anhídrido ftálico

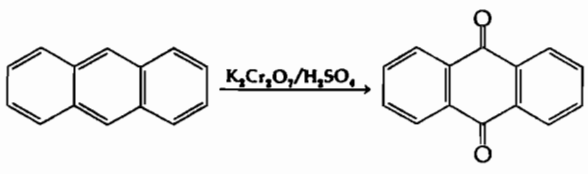
PROBLEMA 13-65 | **El anhídrido ftálico se produce comercialmente en la actualidad a partir del *o*-xileno. Sugiera una secuencia para la síntesis.**

El antraceno experimenta las sustituciones aromáticas características más fácilmente que el naftaleno. La energía de resonancia del antraceno es de unas 84 kcal/mol (351 kJ/mol), sólo ligeramente superior a dos veces la del benceno. La pérdida de energía de resonancia durante las reacciones del antraceno es relativamente pequeña.

Las reacciones de sustitución y adición del antraceno tienen lugar generalmente en las posiciones 9 y 10. La tendencia a la formación de mezclas de productos reduce la utilidad de estos procesos.



9-Bromoantraceno **9,10-Dibromoantraceno**



9,10-Antraquinona

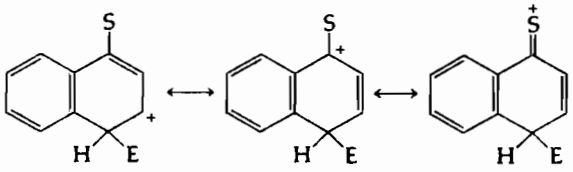
PROBLEMA 13-66 | **¿Por qué tanto la sustitución como la adición tienen lugar en las posiciones 9 y 10 del antraceno?**

C. Efectos de sustituyente

Los factores parciales de velocidad (respecto al benceno) para reacciones de sustitución electrófila típicas en la posición alfa del naftaleno se encuentran en un intervalo de $10^2 - 10^5$. Estos valores indican un efecto activante significativo de un anillo sobre el otro. La bromación, por ejemplo, transcurre sin un ácido de Lewis como catalizador.

¿Qué efecto tendrá, pues, un sustituyente existente en el naftaleno sobre una posterior sustitución? Debemos considerar aquí un efecto de orientación en los dos anillos.

Los conceptos relativos a la orientación de la sustitución electrófila aromática sobre el benceno pueden extenderse a los compuestos aromáticos policíclicos. Los grupos activantes exaltan la reactividad al tiempo que dirigen al electrófilo hacia el anillo que ya contiene el sustituyente. El proceso se beneficia de la conjugación del catión intermedio con el sustituyente sin sacrificar la aromaticidad del segundo anillo.

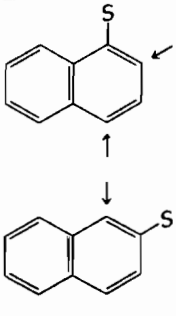
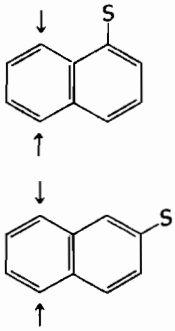


PROBLEMA 13-67 **Justifique la observación de que un sustituyente que orienta a orto-para, situado en la posición 1 del naftaleno, dirige la sustitución a las posiciones 2 y 4, mientras que el mismo sustituyente, situado en la posición 2, dirige la sustitución casi exclusivamente a la posición 1.**

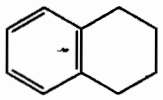
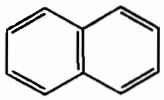
Un sustituyente desactivante reduce la reactividad del anillo al que está unido y dirige al electrófilo hacia el otro anillo. En la tabla 13-6 se resumen los efectos orientantes generales de los sustituyentes del naftaleno.

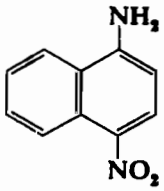
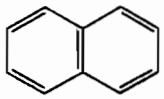
TABLA 13-6

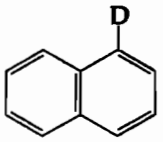
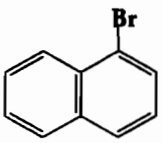
Posiciones principales de sustitución en naftalenos monosustituidos.

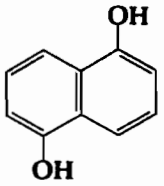
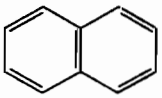
Tipo de sustituyente	
Activante	Desactivante
	

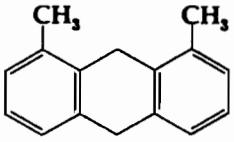
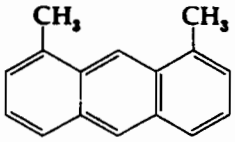
PROBLEMA 13-68 **Sugiera una secuencia sintética para las conversiones indicadas a continuación.**

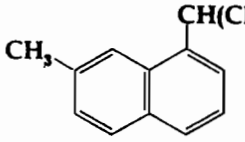
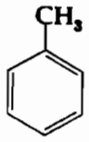
a  **a partir de** 

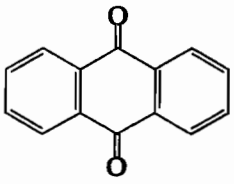
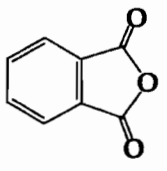
b  **a partir de** 

c  **a partir de** 

d  **a partir de** 

e  **a partir de** 

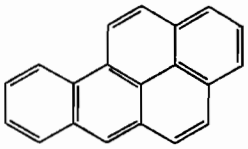
f  **a partir de** 

g  **a partir de** 

D. Carcinógenos químicos

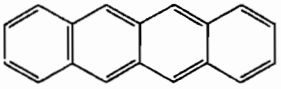
El papel de las sustancias químicas como inductoras de las anormalidades celulares conocidas como cáncer ha atraído el interés y la actividad de los investigadores. Los compuestos aromáticos policíclicos se han relacionado desde hace mucho

tiempo con ciertos tipos de cáncer. Hace más de 200 años, la incidencia del cáncer asociada al trabajo de deshollinar chimeneas se atribuyó al contacto con el hollín y los alquitranes. Hoy en día sabemos que al menos uno de los componentes carcinógenos del hollín de chimenea es el benzo[a]pireno.

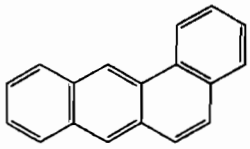


Benzo[a]pireno

La estructura es crítica para las propiedades carcinógenas de los compuestos aromáticos policíclicos. El naftaceno y sus derivados no parecen ser carcinógenos, pero el 1,2-benzo[a]antraceno es un potente carcinógeno.



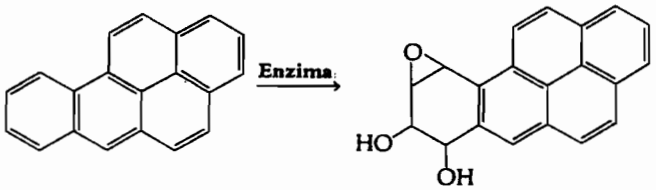
Naftaceno



1,2-Benzo[a]antraceno

Tales compuestos no son, aparentemente, carcinógenos reales por sí mismo, pero son convertidos metabólicamente en carcinógenos activos en el interior de un organismo. Son clasificados más adecuadamente como *procarcinógenos*.

Muchos carcinógenos orgánicos son electrófilos. Una teoría ampliamente sostenida es la de que los carcinógenos reaccionan con un átomo de nitrógeno del ADN (sec. 16-3) modificando el mensaje genético transmitido en la formación de nuevas células. Los procarcinógenos aromáticos no son electrófilos, pero pueden ser convertidos enzimáticamente en electrófilos. Un epóxido (sec. 9-6*B*) puede ser el carçinógeno activo.



Benzo[a]pireno
Procarcinógeno

7,8-Dihidroxi-9,10-epoxi-7,8,9,10-tetrahidrobenzo[a]pireno
Carcinógeno

Muchas otras clases de compuestos orgánicos han sido implicadas como carcinógenos o procarcinógenos. Algunas de ellas son denominadas *agentes alquilantes biológicos* a causa de que adicionan fácilmente un grupo alquilo a la molécula de ADN. Todos estos compuestos son muy reactivos frente a la sustitución nucleófila.

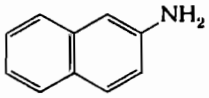


$ClCH_2OCH_2Cl$ — **Bis(α-clorometil)éter**

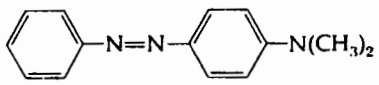
Propilenimina

Agentes alquilantes

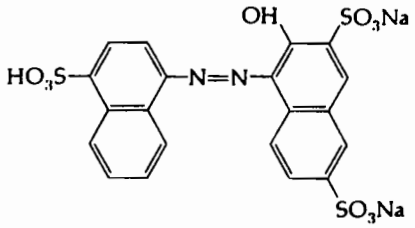
Algunas aminas aromáticas y compuestos azo son procarcinógenos. Se ha encontrado que el colorante azoico conocido como amarillo mantequilla es carcinógeno. Antiguamente se había utilizado para colorear la margarina. El colorante de alimentos «colorante rojo número 2», ampliamente utilizado, ha sido prohibido recientemente en los Estados Unidos. Se trata de otro compuesto azo del que se sospecha que pueda presentar actividad carcinógena.



β-Naftilamina

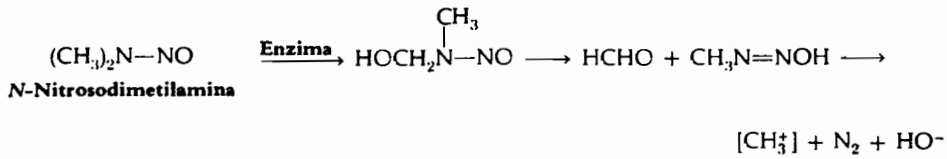


***p*-Dimetilaminoazobenceno**
(Amarillo mantequilla)



Colorante rojo número 2

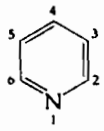
Un alto porcentaje de los *N*-nitroso compuestos (sec. 9-7*A*) son carcinógenos. De nuevo, la capacidad de formación de un agente alquilante reactivo parece ser la base de su actividad biológica.



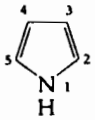
***N*-Nitrosodimetilamina**

13-9 COMPUESTOS AROMATICOS HETEROCICLICOS

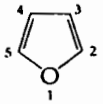
Los heterociclos —moléculas cíclicas que contienen al menos un átomo diferente al carbono en la estructura anular— constituyen una parte importante de los compuestos orgánicos conocidos, y se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza. La piridina, el pirrol, el furano y el tiofeno se extraen del alquitrán de carbón.



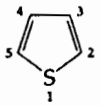
Piridina



Pirrol

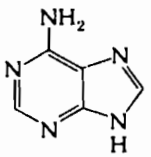


Furano

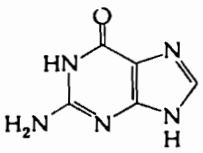


Tiofeno

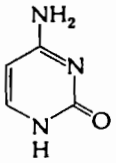
La adenina, la guanina, la citosina y el uracilo son bases de importancia crítica como portadoras del código genético en los ácidos nucleicos (sec. 16-3*E*).



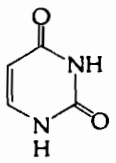
Adenina



Guanina

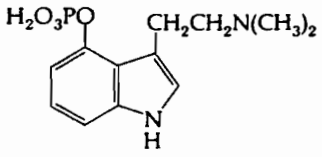


Citosina

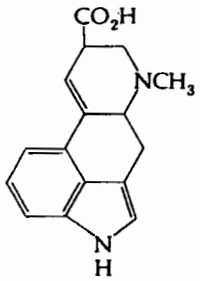


Uracilo

Los *alcaloides* son bases nitrogenadas que se encuentran en las plantas. Muchos de ellos poseen efectos fisiológicos notables, hecho descubierto por las gentes mucho antes del desarrollo de la química orgánica. La psilocibina, aislada de ciertos hongos, provoca alucinaciones y desorientación del comportamiento. Se cree que el compuesto hidroxílico derivado de la hidrólisis del éster fosfórico tras la ingestión es el material fisiológicamente activo. El ácido lisérgico derivado de los hongos del cornezuelo del centeno y del trigo puede ser fácilmente convertido en su dietilamida (LSD), que es un poderoso alucinógeno.

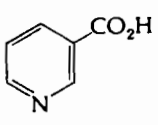


Psilocibina

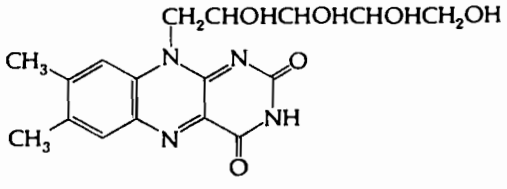


Acido lisérgico

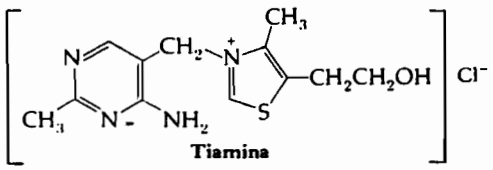
Las vitaminas niacina, tiamina (B_1) y riboflavina (B_2) son esenciales para la nutrición humana.



Niacina
(Acido nicotínico)



Riboflavina

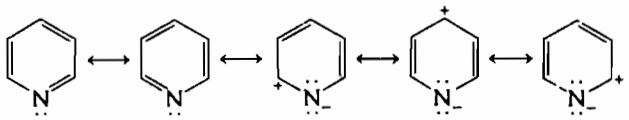


Tiamina

La lista de heterociclos importantes es casi interminable. Sus reacciones cubren toda una variedad de tipos. Ya hemos visto que las reacciones de los heterociclos saturados sencillos que contienen nitrógeno, oxígeno y azufre son esencialmente las de las aminas, éteres y sulfuros. En esta sección se considerará brevemente la química de aquellos heterociclos insaturados que exhiben propiedades aromáticas.

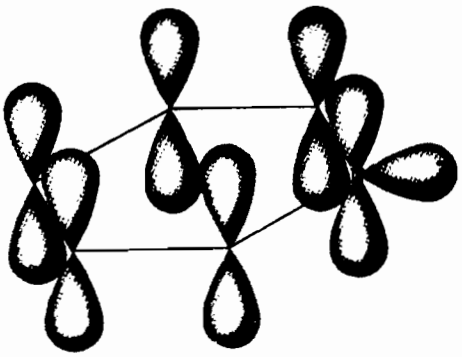
A. Aromaticidad

Si se examina la representación por enlaces de valencia de la piridina, parece razonable el carácter aromático del compuesto. La piridina es el *aza* análogo (un átomo de nitrógeno en lugar de un carbono anular) del benceno, y pueden dibujarse para ella dos estructuras de Kekulé idénticas. Además, las estructuras resonantes con separación de cargas también contribuyen al híbrido de resonancia a causa de la capacidad del átomo de nitrógeno para acomodar una carga negativa. La estabilización por resonancia de la piridina es alrededor de 26 kcal/mol (110 kJ/mol).



PROBLEMA 13-69 | **La piridina posee un momento dipolar de 2,26 D, mientras que su análogo saturado, la piperidina, posee uno de 1,17 D. Justifique esta diferencia.**

La piridina es una molécula plana, como es de esperar para la consecución del máximo recubrimiento de los orbitales *p* adyacentes. El par electrónico no enlazante del nitrógeno no se encuentra directamente implicado en el sistema π, dado que ocupa un orbital molecular sp^2 en el plano del anillo (perpendicular a los electrones π).

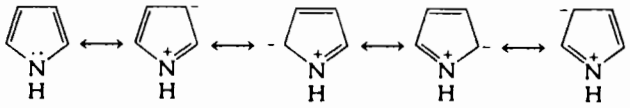


La piridina es menos básica que las aminas alifáticas (el valor del pK_a de su ácido conjugado es 5,2). Esto podría parecer sorprendente a la vista del par electrónico no enlazante sobre el átomo de nitrógeno. No obstante, ya se ha visto un resultado parecido en la química de los carbaniones. El átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono saturado es menos ácido (el carbanión conjugado es más básico) que el unido a un átomo de carbono alquénico, el cual, a su vez, es menos ácido que un hidrógeno acetilénico. Esta variación en la acidez de los hidrocarburos se atribuyó a los diferentes orbitales moleculares que acomodan los respectivos pares electrónicos de las bases conjugadas.

Un razonamiento similar puede aplicarse a la basicidad de la piridina. El par electrónico se encuentra localizado en un orbital molecular sp^2, mientras las aminas alifáticas utilizan un orbital sp^3. El mayor carácter *s* justifica la disminución en la disponibilidad de los electrones para reaccionar con un protón.

PROBLEMA 13-70 **La anilina es incluso menos básica que la piridina aun cuando el par electrónico no enlazante del nitrógeno se encuentra situado en un orbital sp^3. Sugiera una explicación.**

heterociclo pentagonal denominado pirrol ilustra una situación diferente a la de la piridina. En este caso el par electrónico situado sobre el nitrógeno forma parte del sistema aromático. El pirrol es una base muy débil. Su ácido conjugado tiene un valor de pK_a cercano a 0.



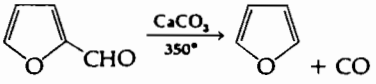
PROBLEMA 13-71

a Dibuje un diagrama de los orbitales *p* que interaccionan en el sistema conjugado del pirrol.

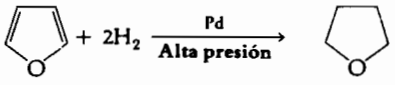
b Muestre cómo la regla $4n + 2$ de Hückel predice que el pirrol es aromático.

B. Síntesis de compuestos heterocíclicos

Si bien la piridina, el pirrol, el furano y el tiofeno se encuentran en el alquitrán de carbón, las cantidades asequibles son demasiado pequeñas para satisfacer las demandas de la industria química. El furano se prepara comercialmente mediante la descarbonilación catalítica de su carbaldehído, el furfural. La reducción del furano conduce al éter heterocíclico tetrahidrofurano (THF).

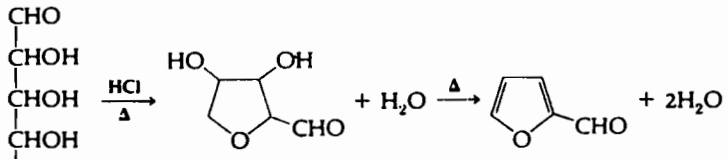


Furfural **Furano**



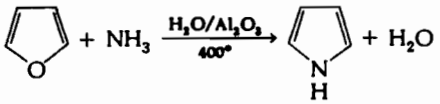
Tetrahidrofurano

La producción de furfural constituye un ejemplo interesante de la utilización de productos industriales de desecho. Las mazorcas de maíz y las cáscaras de arroz y avena contienen hidratos de carbono poliméricos (cap. 15) conocidos como pentosanos. La hidrólisis ácida de estos materiales de desecho produce pentosas (sec. 15-2), las cuales se ciclan y deshidratan para producir furfural con elevado rendimiento.



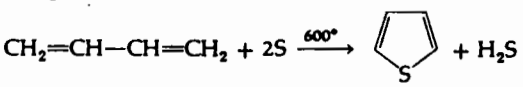
Pentosa **Furfural**

El pirrol se prepara comercialmente a partir del furano. Se hace pasar amoniaco, vapor de agua y furano sobre un catalizador de alúmina a 400°. En estas condiciones el oxígeno se intercambia por nitrógeno vía un intermedio 1,4-dicarbonílico para dar el pirrol, termodinámicamente más estable.



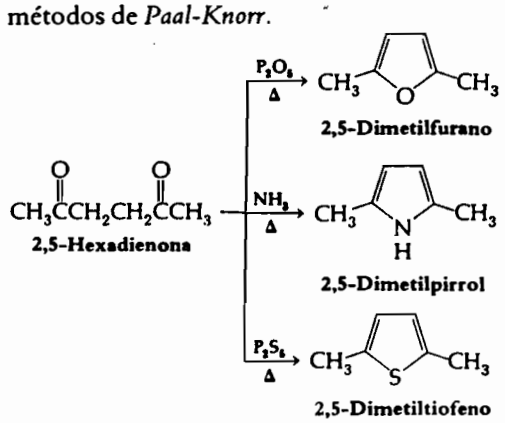
Furano **Pirrol**

La síntesis industrial del tiofeno parte del butano, los butenos o el butadieno. Los hidrocarburos C_4 se combinan con azufre a 600°. El reciclaje de los materiales no reaccionados permite la recuperación de producto con elevado rendimiento. El butadieno, formado por deshidrogenación del butano o de los butenos a esta temperatura, es probablemente el precursor del tiofeno.

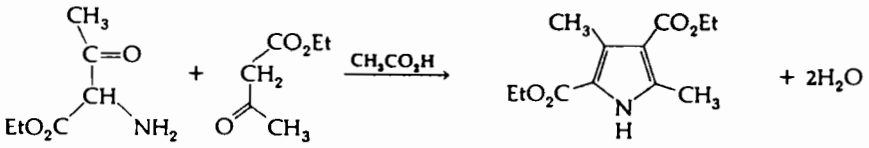


1,3-Butadieno **Tiofeno**

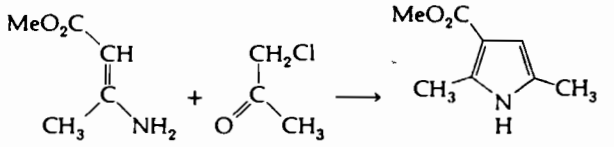
En el laboratorio, los heterociclos con anillos de cinco miembros con distintos sustituyentes se preparan por ciclación de compuestos 1,4-dicarbonílicos en presencia de la fuente de heteroátomo. Estas reacciones son conocidas como los métodos de *Paal-Knorr*.



Cuando reaccionan dos compuestos, cada uno de los cuales contiene un grupo carbonilo, puede tener lugar una doble reacción de condensación. Una gran variedad de heterociclos pentagonales sustituidos pueden prepararse así.



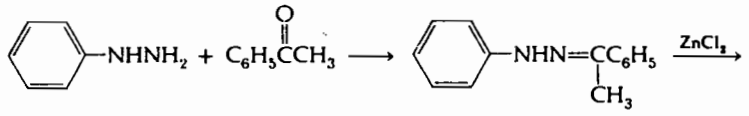
2,4-Dietoxicarbonil-3,5-dimetilpirrol



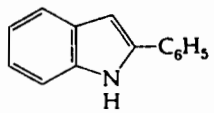
2,5-Dimetil-3-metoxicarbonilpirrol

PROBLEMA 13-72 **Sugiera un mecanismo para la síntesis del 2,4-dietoxicarbonil-3,5-dimetilpirrol indicada anteriormente.**

La preparación de indoles (pirroles benzo-condensados) se lleva a cabo a menudo mediante la utilización del *método del indol de Fischer*. En este procedimiento, la fenilhidrazona de un aldehído o cetona (con la excepción del formaldehído y el acetaldehído) se cicla mediante un catalizador ácido.

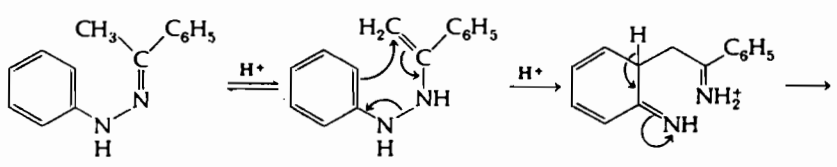


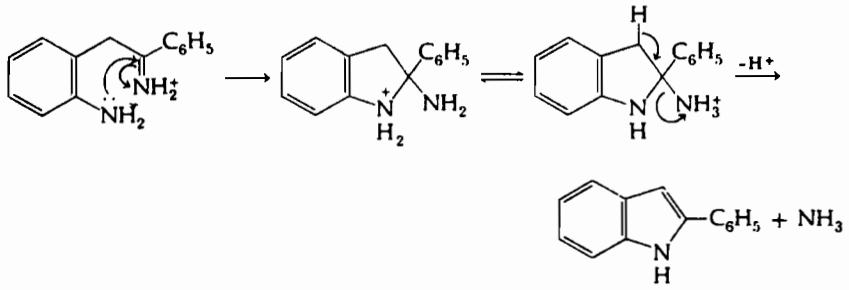
Fenilhidrazina **Acetofenona** **Fenilhidrazona de la acetofenona**



2-Fenilindol
80 %

El mecanismo del método del indol de Fischer ha sido muy estudiado. El proceso aceptado implica la formación de un enlace carbono-carbono y la ruptura de la unión nitrógeno-nitrógeno. La ciclación y pérdida de un átomo de nitrógeno en forma de amoniaco conduce a la estructura indólica.

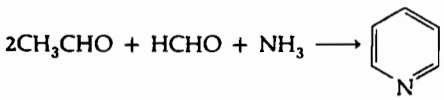




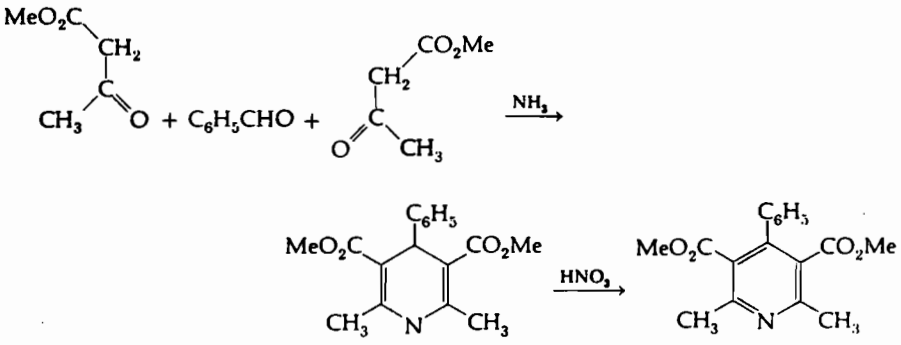
PROBLEMA 13-73 **En un estudio sobre el mecanismo de la síntesis del indol de Fischer se utilizó fenilhidrazina marcada isotópicamente con ^{15}N ($C_6H_5{}^*NHNH_2$). Dibuje la estructura del producto que es de esperar que se forme cuando la fenilhidrazona marcada de la acetofenona experimenta la síntesis del indol de Fischer.**

PROBLEMA 13-74 **Dibuje la estructura del indol que es de esperar se forme cuando se calienta la fenilhidrazona de la ciclohexanona con el eterato del trifluoruro de boro en ácido acético.**

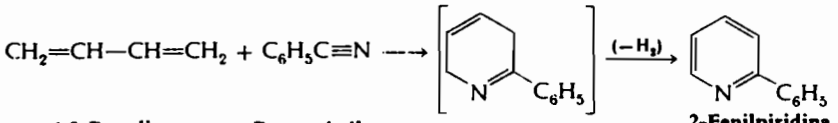
Las piridinas se sintetizan mediante reacciones similares de ciclación de compuestos carbonílicos. La principal fuente industrial de piridina es la condensación entre el formaldehído y el acetaldehído en presencia de amoniaco.



En el laboratorio, la *síntesis de Hantzsch* es la ruta habitual a las piridinas sustituidas. Dos moles de un β-cetoéster se combinan con un aldehído en presencia de amoniaco. La dihidropiridina formada inicialmente se oxida con facilidad al producto aromático.

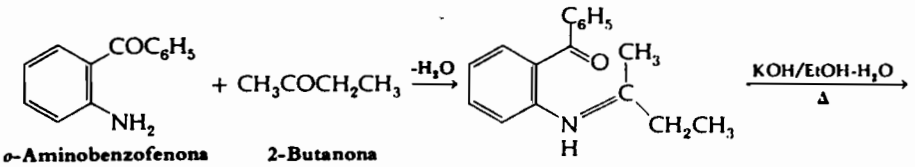


También se han preparado piridinas sustituidas mediante la reacción de Diels-Alder (sec. 12-3), utilizando un nitrilo como dienófilo.

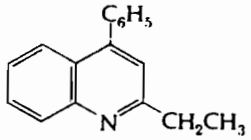


1,3-Butadieno Benzonitrilo 2-Fenilpiridina 60 %

Las quinolinas, los análogos benzo-condensados de la piridina, se obtienen generalmente mediante la reacción de una anilina sustituida con un compuesto carbonílico. En el ejemplo siguiente, la amina forma una imina (sec. 7-8*A*) con el grupo carbonilo de la 2-butanona, y a continuación, mediante una reacción aldólica (sec. 7-7), tiene lugar la ciclación intramolecular.



o-Aminobenzofenona 2-Butanona



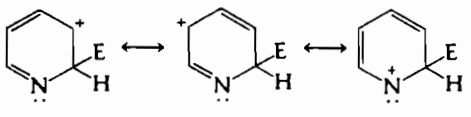
2-Etil-4-fenilquinolina 71 %

C. Reacciones de las piridinas

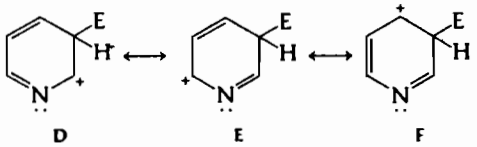
Las reacciones de los heterociclos con anillos de cinco y seis miembros son similares a las reacciones de sustitución aromática que hemos encontrado para los hidrocarburos bencenoides. El heteroátomo, no obstante, igual que un sustituyente en el anillo bencénico, posee un pronunciado efecto sobre el curso de la reacción.

La piridina experimenta la sustitución electrófila muy lentamente. Reacciona de forma muy similar a un anillo bencénico desactivado. Además, la sustitución tiene lugar en la posición número tres del anillo. Examinemos los intermedios esperados para la sustitución electrófila sobre el anillo de la piridina.

Sustitución en la posición 2

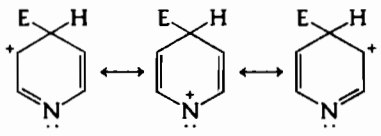


Sustitución en la posición 3



D E F

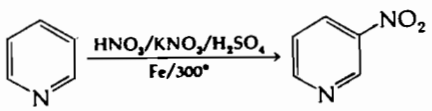
Sustitución en la posición 4



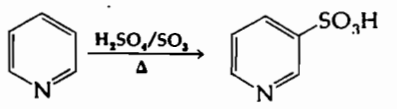
G H I

La desactivación con respecto al benceno puede atribuirse parcialmente al efecto inductivo atrayente de electrones del átomo de nitrógeno que desestabiliza el catión intermedio. De las tres estructuras resonantes que pueden dibujarse para cada posición del ataque electrófilo, tanto la sustitución en la posición 2 como en la posición 4 implican una forma con contribución muy escasa. Las estructuras **C** y **H** poseen cada una una carga positiva sobre un átomo de nitrógeno deficiente en electrones. Esto es diferente de la configuración favorable de un ion amonio, el cual posee un octeto electrónico. La posición 3, aunque desactivada, es por consiguiente más reactiva frente a la sustitución electrófila que las posiciones 2 y 4.

La mayor parte de las reacciones de sustitución electrófila de la piridina son además inhibidas por el carácter nucleófilo y básico del átomo de nitrógeno. Los ácidos protonan el átomo de nitrógeno formando un catión piridinio. El anillo queda tan desactivado que la sustitución electrófila sólo tiene lugar en las condiciones más enérgicas. Las reacciones de Friedel-Crafts no tienen lugar en absoluto

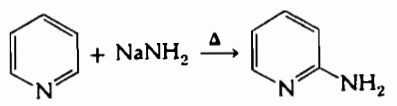


3-Nitropiridina
22 %



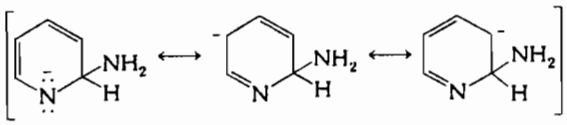
Acido
3-piridinasulfónico
71 %

La sustitución nucleófila sobre la piridina es favorable. Un ejemplo ilustrativo de este hecho es la poco usual sustitución de un hidruro por el anión amiduro (la *reacción de Chichibabin*). En este caso, la carga negativa se encuentra parcialmente acomodada en el intermedio dado que el átomo de nitrógeno piridínico posee un octeto electrónico completo.

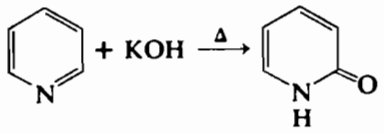


2-Aminopiridina
80 %

a través de

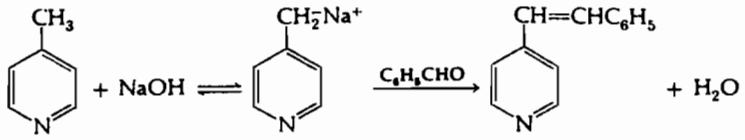


PROBLEMA 13-75 **La reacción de la piridina con hidróxido potásico conduce a 2-piridona. Sugiera un mecanismo para la reacción.**



2-Piridona

Los átomos de hidrógeno en α de una cadena lateral alquílica en las posiciones 2 o 4 (α o γ) de la piridina tienen una acidez similar a los de una cetona. La reacción de un grupo carbonilo con el anión alquilo formado mediante una base constituye un método para la extensión de la cadena lateral de la piridina.

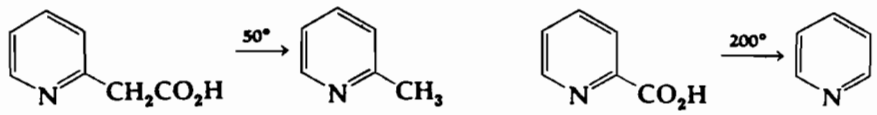


γ-Picolina

PROBLEMA 13-76

a Justifique la exaltación de la acidez de los átomos de hidrógeno metílicos en la γ-picolina y la ausencia de este fenómeno en los de la β-picolina.

b ¿Por qué A se descarboxila mucho más fácilmente que B?



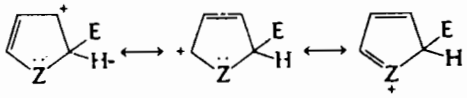
A **B**

PROBLEMA 13-77 **La oxidación de la piridina conduce a un óxido de amina, el óxido de piridina. Prediga la reactividad del óxido de piridina respecto a la piridina, tanto en la sustitución electrófila como en la sustitución nucleófila.**

D. Reacciones de los heterociclos pentagonales

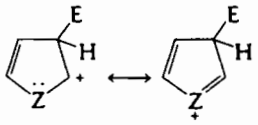
Los heterociclos pirrol, furano y tiofeno son considerablemente más reactivos frente a la sustitución electrófila que el benceno. En contraste con la piridina, el heteroátomo de estos compuestos *participa favorablemente en los intermedios de reacción catiónicos*. Tanto la reactividad como la orientación pueden explicarse por la conjugación en el intermedio.

Sustitución en la posición 2



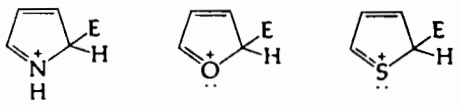
A B C

Sustitución en la posición 3



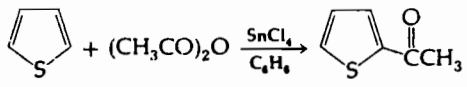
D E

La sustitución es más favorable en la posición 2, pero se encuentra facilitada respecto al benceno tanto en la posición 2 como en la 3. La resonancia contribuye a la estabilidad del intermedio sin implicar las estructuras con escasa participación que vimos para la piridina. Las representaciones con un heteroátomo cargado positivamente mantienen aún un octeto electrónico.

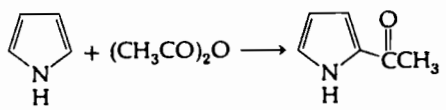


PROBLEMA 13-78 **Dibuje las estructuras resonantes más importantes para el furano y el tiofeno.**

Estos heterociclos son suficientemente reactivos para que la sustitución electrófila transcurra en condiciones suaves, a menudo sin catalizador. Su reactividad es similar a la de las anilinas o fenoles.

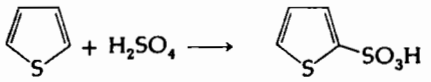


2-Acetiltiofeno
83 %



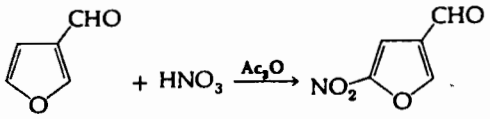
2-Acetilpirrol

La elevada reactividad del tiofeno con respecto al benceno se ha utilizado para purificar el benceno (p.eb. 80°) obtenido a partir del alquitrán de carbón, de trazas de tiofeno (p.eb. 84°). El benceno contaminado se agita con ácido sulfúrico. El tiofeno se sulfona y el producto, soluble en agua, se separa fácilmente del benceno.

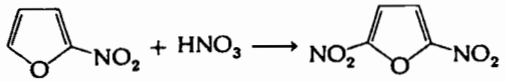


Acido tiofeno-2-sulfónico
76 %

El furano es más reactivo que el pirrol o el tiofeno, por lo que tiende a ocurrir la polisustitución o formación de resinas. Cuando un grupo atrayente de electrones se encuentra previamente en el anillo furánico, la reactividad se ve suficientemente moderada para que tenga lugar la monosustitución.

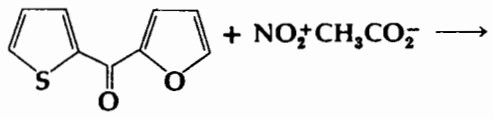


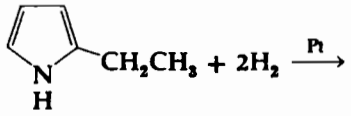
3-Furfural **5-Nitro-3-furfural**

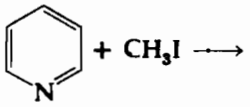


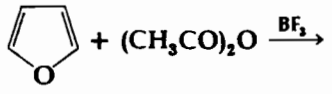
2-Nitrofurano **2,5-Dinitrofurano**

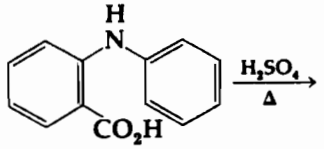
PROBLEMA 13-79 **Prediga los productos principales de cada una de las siguientes reacciones:**

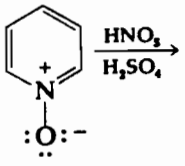
a 

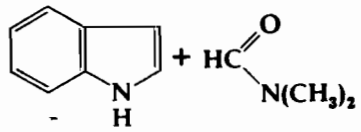
b 

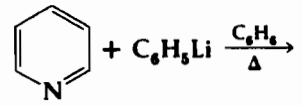
c 

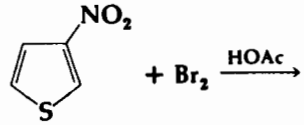
d 

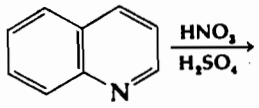
e 

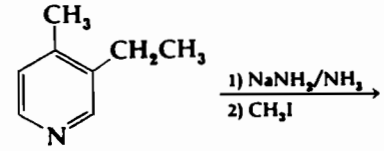
f 

g 

h 

i 

j 

k 

13-10 RESUMEN

A. Química de los compuestos aromáticos

El curso de las reacciones de los compuestos aromáticos puede atribuirse al fenómeno conocido como aromaticidad. Esta estabilidad incrementada tiene su origen en la interacción entre los electrones de los enlaces insaturados de las moléculas. La simple conjugación no es suficiente para justificar la magnitud de la estabilidad aromática, dado que no todos los alquenos conjugados son aromáticos. Hückel propuso que las moléculas cíclicas conjugadas que contienen $4n + 2$ electrones poseerían propiedades aromáticas. Los resultados experimentales y los cálculos de orbitales moleculares dan soporte a la regla empírica.

Las reacciones de los compuestos aromáticos son el resultado de la sustitución sobre un átomo de carbono insaturado. La adición de un electrófilo es seguida por la pérdida de otro grupo (generalmente H^+) de la molécula. La regeneración de un sistema aromático es energéticamente favorable.

Cuando existe un sustituyente sobre el anillo bencénico de un compuesto aromático, la orientación de una segunda sustitución se halla gobernada por el sustituyente original. Los sustituyentes se clasifican normalmente como activantes, que orientan a orto y para, y desactivantes, que orientan a meta. Los halógenos son los únicos sustituyentes importantes que, orientando a orto y para, desactivan el anillo aromático frente a la sustitución electrófila.

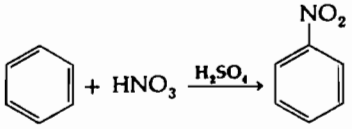
Son asequibles muchos electrófilos para la sustitución en un anillo aromático. Pueden implicar heteroátomos tales como nitrógeno, azufre y halógeno o un átomo de carbono electrófilo generado durante la reacción.

La sustitución nucleófila aromática también puede tener lugar, pero las condiciones de reacción tienden a ser relativamente severas. Se requiere normalmente un nucleófilo (base) fuerte. En muchas de estas reacciones se han sugerido intermedios tipo bencino o catión arilo.

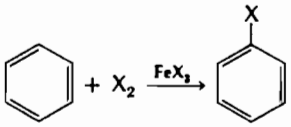
Los compuestos aromáticos policíclicos y heterocíclicos constituyen variantes de los derivados bencénicos simples. Las reacciones y propiedades de estas sustancias siguen las mismas pautas que el benceno y sus análogos. La estructura anular adicional o el heteroátomo influyen en las propiedades de las moléculas de forma similar a la de un grupo sustituyente.

B. Reacciones de los compuestos aromáticos

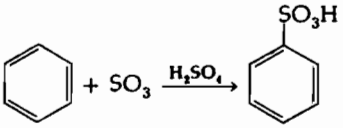
Nitración (sec. 13-4*A*)



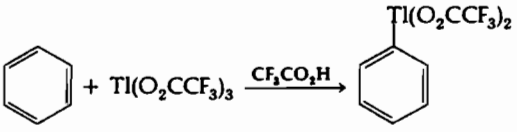
Halogenación (sec. 13-4*B*)



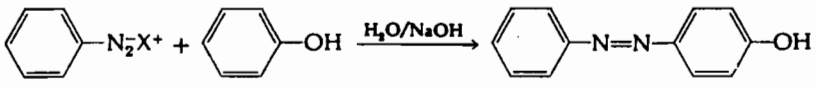
Sulfonación (sec. 13-4*C*)



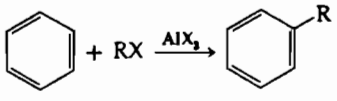
Taliación (sec. 13-4*D*)



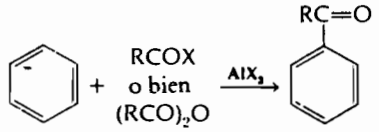
Acoplamiento de sales de diazonio (sec. 13-4*E*)



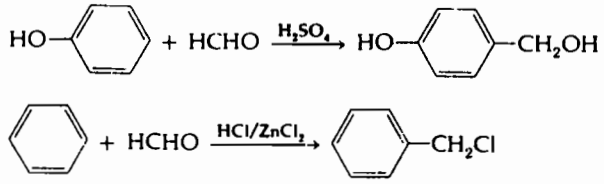
Alquilación (sec. 13-5*A*)



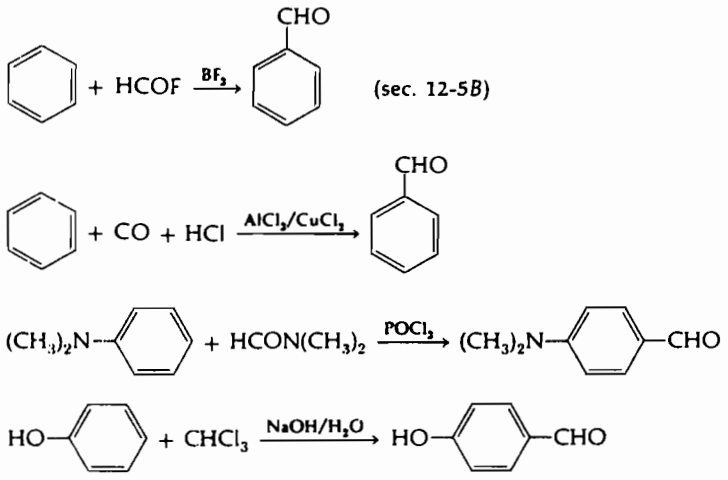
Acilación (sec. 13-5*B*)



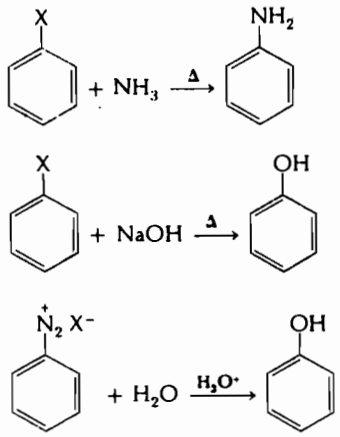
Hidroxialquilación y halogenoalquilación (sec. 13-5*C*)

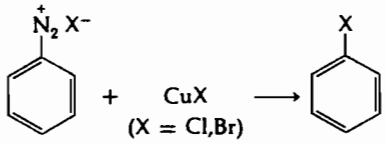


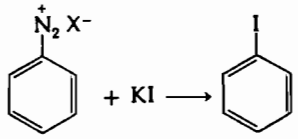
Formilación (sec. 13-5*C*)

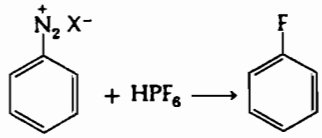


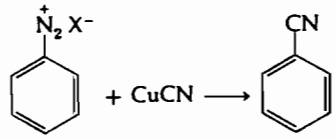
Sustitución nucleófila (sec. 13-6)

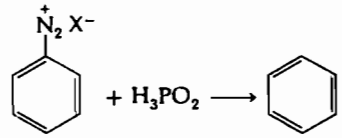


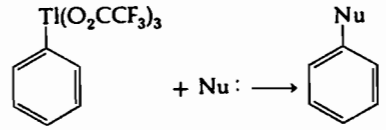






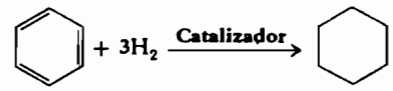


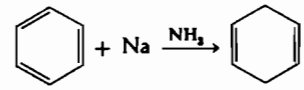




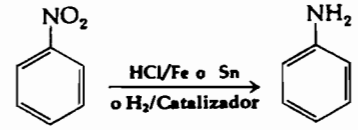
(sec. 13-4*D*)

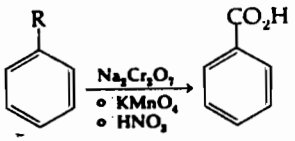
Reducción del anillo aromático (sec. 13-7*B*)

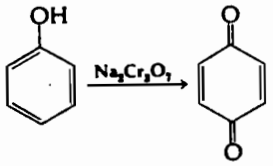


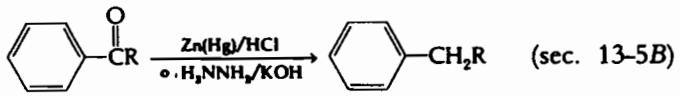


Reacciones de los sustituyentes aromáticos (sec. 13-7)



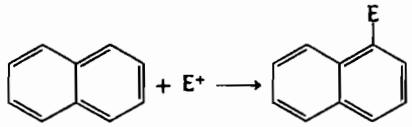


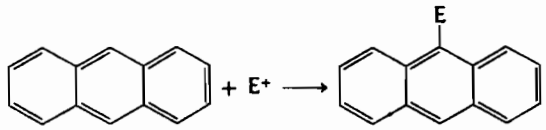




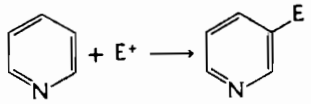
(sec. 13-5*B*)

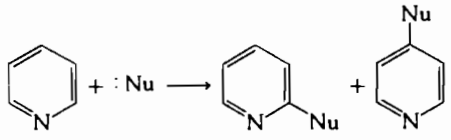
Reacciones electrófilas sobre los compuestos aromáticos policíclicos (sección 13-8)

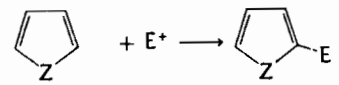




Reacciones sobre los compuestos aromáticos heterocíclicos (sec. 13-9*C*,*D*)



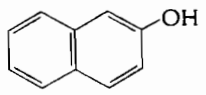




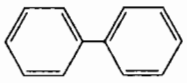
(Z = NH, O, S)

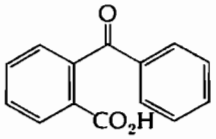
13-11 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

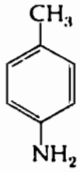
13-80 Prediga el principal producto orgánico de cada una de las siguientes reacciones.

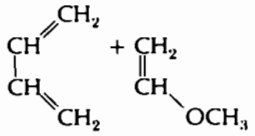
a 

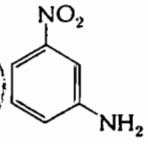
b  + $(CH_3)_2CHOH$ $\xrightarrow{BF_3/4\Delta}$

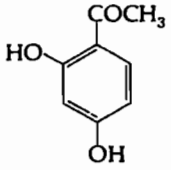
c  + CH_3COCl $\xrightarrow{AlCl_3/CCl_4}$

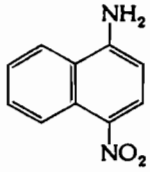
d  $\xrightarrow{HF}$

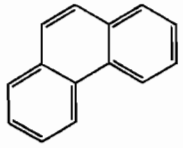
e  $\xrightarrow[2)\ H_3PO_2]{1)\ NaNO_2/H_2SO_4/0°}$

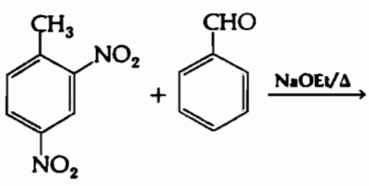
f  $\xrightarrow{\Delta}$

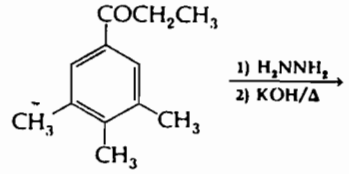
g  $\xrightarrow[2)\ CuBr]{1)\ NaNO_2/HBr/0°}$

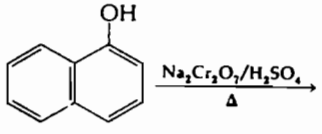
h  $\xrightarrow{Zn(Hg)/HCl}$

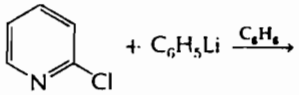
i  $\xrightarrow[2)\ CuNO_2]{1)\ NaNO_2/H_2SO_4/H_2O/0°}$

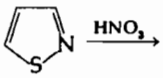
j  + Br_2 $\xrightarrow{CCl_4}$

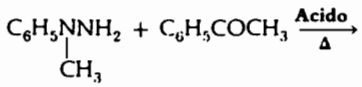
k  $\xrightarrow{NaOEt/\Delta}$

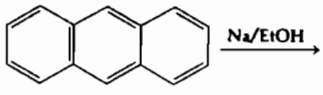
l 

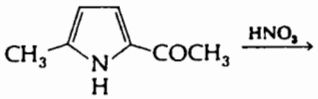
m 

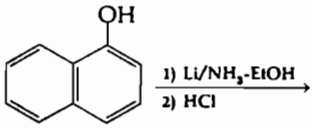
n 

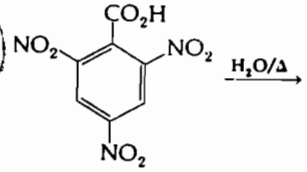
o 

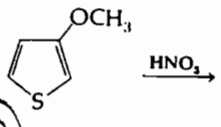
p 

q 

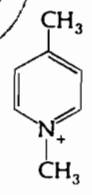
r 

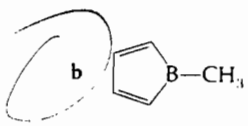
s 

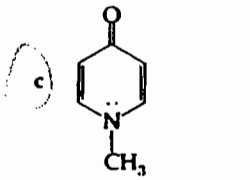
t 

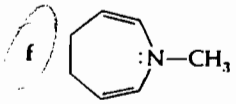
u 

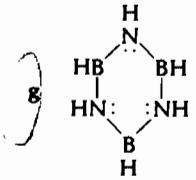
13-81 Comente la posible aromaticidad de las siguientes estructuras.

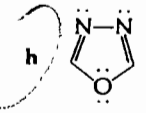
a 

b 



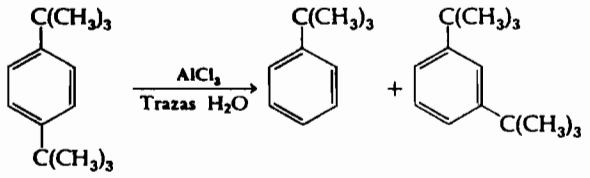






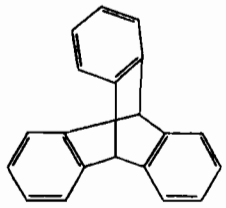
13-82 La halogenación de la anilina en medio acuoso tiende a producir trihalogenoanilinas independientemente de la cantidad de halógeno utilizada. Explique este resultado. Recuerde que se forma HX en cada paso de sustitución.

13-83 Cuando se trata el *p*-*π*-*terc*-butilbenceno con tricloruro de aluminio y una traza de agua, se recupera una mezcla del producto de partida y los productos indicados a continuación. Sugiera un mecanismo para esta secuencia y explique por qué no se forma *o*-di-*terc*-butilbenceno.



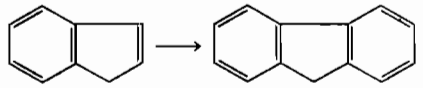
13-84

a El tripticeno, un interesante compuesto bencenoide, puede prepararse a partir del antraceno utilizando una reacción de Diels-Alder. ¿Cuál es la naturaleza del segundo reactivo y cómo podría prepararse?



Tripticeno

b El fluoreno puede prepararse a partir del indeno mediante una secuencia sintética que implica una reacción de Diels-Alder. Muestre cómo puede conseguirse la síntesis.



Indeno **Fluoreno**

13-85 El método de Körner (prob. 13-1) para la asignación de estructuras a los bencenos disustituidos puede emplearse también con el benceno de Ladenburg (prismano). Hay tres

posibles isómeros disustituidos del prismano (prob. 13-2): uno que conduciría a un solo producto trisustituido, otro que daría dos isómeros trisustituidos y un tercero que daría tres isómeros trisustituidos. No obstante, aparecería una diferencia importante si los isómeros disustituidos de Kekulé o Ladenburg se redujeran a ciclohexanos disustituidos. El isómero de Kekulé que conduce a dos productos trisustituidos conduciría sólo a un ciclohexano 1,2-disustituido, mientras que el isómero de Ladenburg que da dos productos trisustituidos conduciría a un ciclohexano 1,3-disustituido.

a Dibuje fórmulas estructurales para estos isómeros trisustituidos del prismano.

b Justifique los resultados de las reducciones a ciclohexanos comentadas anteriormente.

13-86 Un sólido de bajo punto de fusión **A**, $C_9H_{10}O$, da un precipitado con fenilhidrazina. Cuando se trata **A** con $NaOH/I_2$, precipita CHI_3 y mediante acidificación de la solución puede recuperarse un sólido **B**. La reducción de **A** con $LiAlH_4$ da **C**, $C_9H_{12}O$, que también conduce a **B** por tratamiento con $NaOH/I_2$. La oxidación vigorosa de **A**, **B** o **C** conduce a **D**, un ácido con p.f. 121-122°. Identifique los compuestos **A**, **B**, **C** y **D** y escriba las ecuaciones correspondientes a sus conversiones.

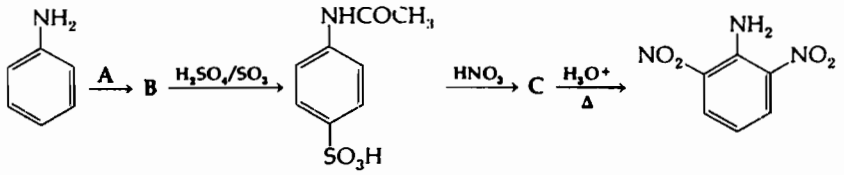
13-87 Para evitar oxidaciones u orientación a meta durante la nitración de anilinas, el grupo amino se convierte usualmente en una anilida. No obstante, es posible obtener rendimientos razonables de los productos orto y para en la nitración de ciertas anilinas mediante ácido nítrico diluido. ¿Por qué persiste la orientación a orto y para a pesar de que un significativo porcentaje de la anilina se halla protonada en estas condiciones?

13-88 Si bien el [14]-anuleno exhibe muchas de las propiedades físicas y químicas de un compuesto aromático, no es perfectamente plano. Justifique su ligera no planaridad. (Dibuje la molécula con todos sus átomos de hidrógeno.)

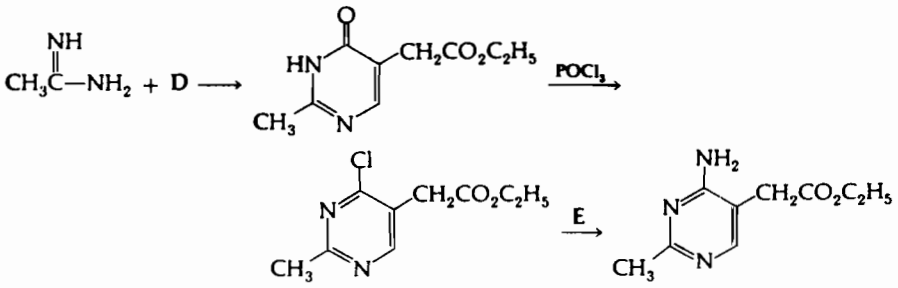
13-89 Cuando el 2,6-dideuteriofluorobenceno se trata con amiduro potásico en amoniaco líquido, no se forma anilina. No obstante, los átomos de deuterio se intercambian con los átomos de hidrógeno del disolvente. Explique este resultado.

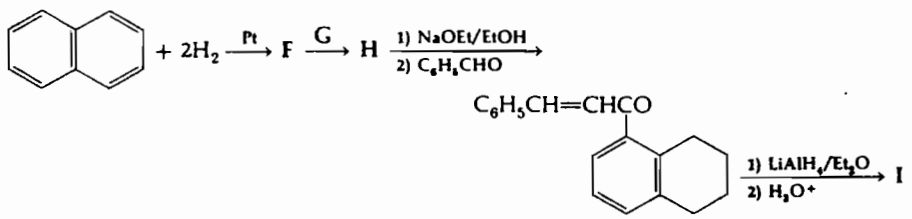
13-90 Proponga las estructuras de los intermedios y reactivos que faltan y que se hallan indicados mediante letras en cada una de las siguientes reacciones.

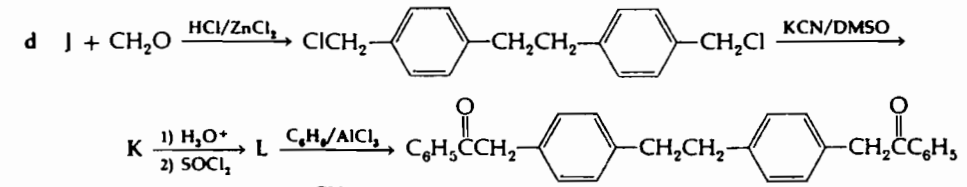
a

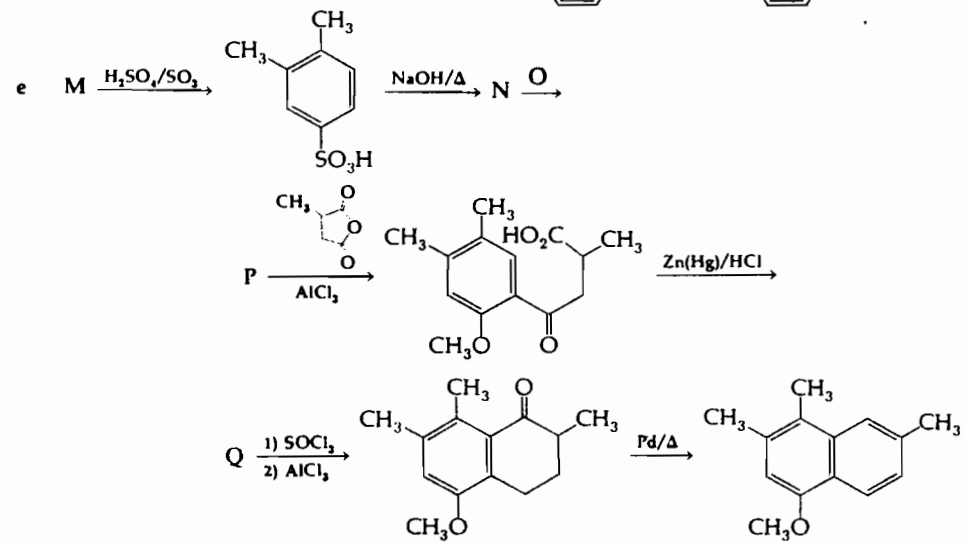


b



c 

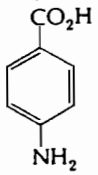
d 

e 

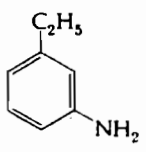
13-91 La mezcla de *m*- y *p*-cresoles (hidroxitoluenos) que se obtiene de la reacción del hidróxido sódico con el *p*-clorotolueno depende de la temperatura de reacción tal como se indica a continuación. Correlacione estos resultados con los mecanismos de reacción.

Temp., °C	% *m*	% *p*
250°	14,4	85,6
340°	50,4	49,6

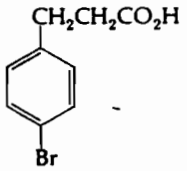
13-92 Sugiera una secuencia sintética para cada una de las siguientes transformaciones.

a 

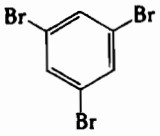
a partir de tolueno

b 

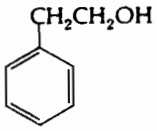
a partir de acetofenona

c 

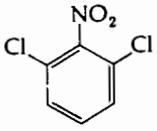
a partir de tolueno

d 

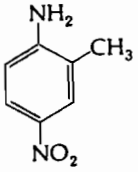
a partir de nitrobenceno

e 

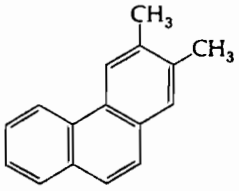
a partir de benceno

f 

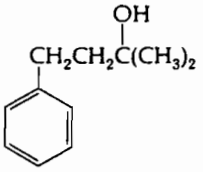
a partir de benceno

g 

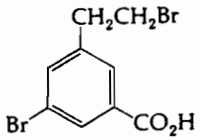
a partir de nitrobenceno

h 

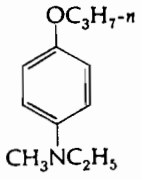
a partir de naftaleno

i 

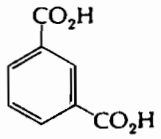
a partir de bromobenceno

j 

a partir de bromobenceno

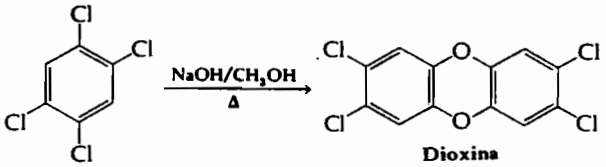
k 

a partir de fenol

l  a partir del ácido benzoico

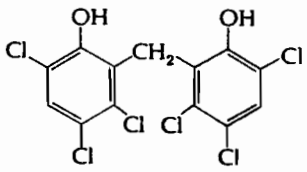
13-93

a El año 1976 ocurrió un serio accidente en una fábrica de productos químicos en Seveso, Italia, cuando se produjo un sobrecalentamiento en un proceso para la síntesis de 2,4,5-triclorofenol a partir de 1,2,4,5-tetraclorobenceno. El compuesto tóxico dioxina (2,3,6,7-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina) se formó y se liberó por los campos colindantes. Se ha encontrado después que trazas de tales dioxinas se forman durante la combustión de muchos materiales orgánicos. Sugiera un mecanismo para la formación de este producto no deseado.



Dioxina

b El 2,4,5-triclorofenol se utiliza en la preparación del hexaclorofeno, un excelente bactericida del que recientemente se ha encontrado que es tóxico. Sugiera un método para la síntesis del hexaclorofeno.

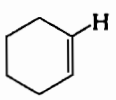


Hexaclorofeno

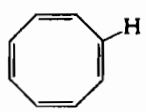
***13-94** La reacción en condiciones suaves de cierto heterociclo con cloroformiato de etilo conduce a un compuesto ($C_8H_{10}O_3$) cuyas características espectrales de RMN son: δ ppm; 1,2 (3, *t*, J = 7 Hz), 2,4 (3, *s*), 3,8 (*q*, 2, J = 7 Hz), 6,1 (*d*, 1, J = 5 Hz), y 7,1 (*d*, 1, J = 5 Hz). Sugiera una fórmula estructural para este material.

***13-95** Cuando se registra el espectro infrarrojo del 3-hidroxitiofeno, se observa una significativa absorción carbonílica a 1640 cm^{-1} (6,1 μm) además del esperado pico de alcohol a 3300 cm^{-1} (3,0 μm). Justifique este resultado.

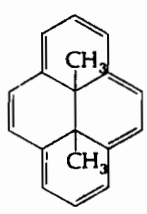
***13-96** Explique las posiciones de desplazamiento químico de los protones indicados en el espectro de RMN de cada uno de los siguientes compuestos.

a 

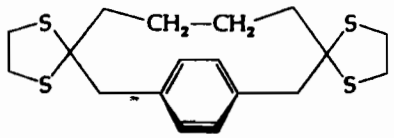
5,6 ppm

b 

5,7 ppm

c 

−4,2 ppm

d 

1,0 ppm

*13-97 Un derivado indólico, $C_{13}H_{13}NO_2$, mostró un espectro UV similar al del 5-metoxi-2-acetilindol. El espectro de RMN se halla reproducido en la figura 13-10. Proponga una estructura para este compuesto.

*13-98 El conocido anestésico *Novocaína* (Procaína), $C_{13}H_{20}N_2O_2$, es un material sintético desarrollado a partir de estudios sobre las propiedades analgésicas de la cocaína. La novocaína se administra normalmente en forma de su hidrocloruro. El espectro de RMN de la novocaína se muestra en la figura 13-11. Cuando se añade D_2O a la muestra de RMN, el pico difuso (2H) a 4,15 ppm desaparece sin afectar a otros picos. El espectro UV es el mismo que el del *p*-aminobenzoato de etilo. Los cinco picos entre 2 y 3 ppm son el resultado de dos señales superpuestas: un triplete a 2,8 ppm y un cuadruplete a 2,6 ppm. Deduzca la estructura de la novocaína y utilice un diagrama de líneas para mostrar cómo se origina la trama de cinco líneas.

*13-99 El analgésico *fenacetina* (Acetofenetidina), $C_{10}H_{13}NO_2$, se mezcla a menudo con aspirina en tabletas calmantes suaves de venta sin receta. El espectro de RMN se reproduce en la figura 13-12. El espectro IR muestra una absorción aguda característica a 3350 cm^{-1} (3,0 μm) y una absorción fuerte a 1670 cm^{-1} (6,0 μm). El pico del IR a 3350 cm^{-1} y el pico de RMN a 8 ppm desaparecen cuando el compuesto se mezcla con D_2O. Deduzca una estructura para la fenacetina.

FIGURA 13-10

Espectro de RMN del problema 13-97.

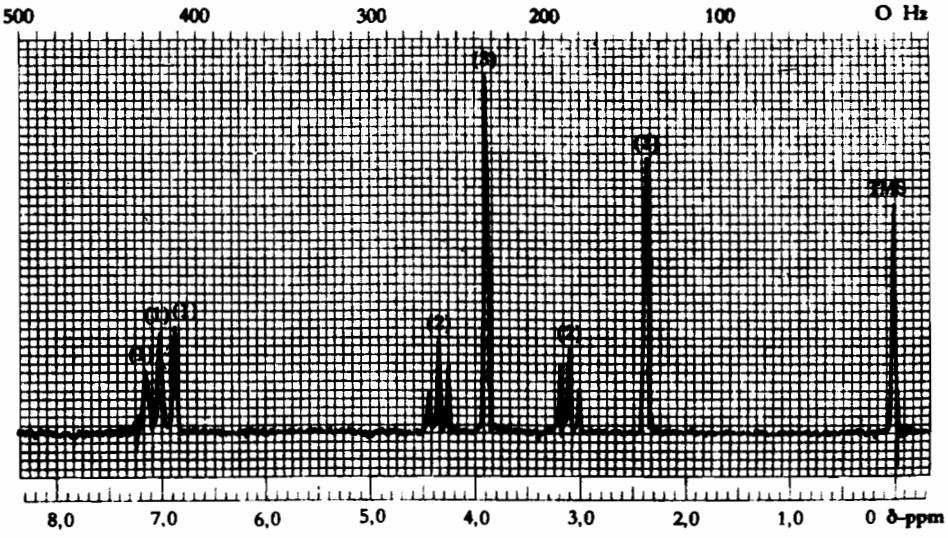


FIGURA 13-11

Espectro de RMN de la novocaína.

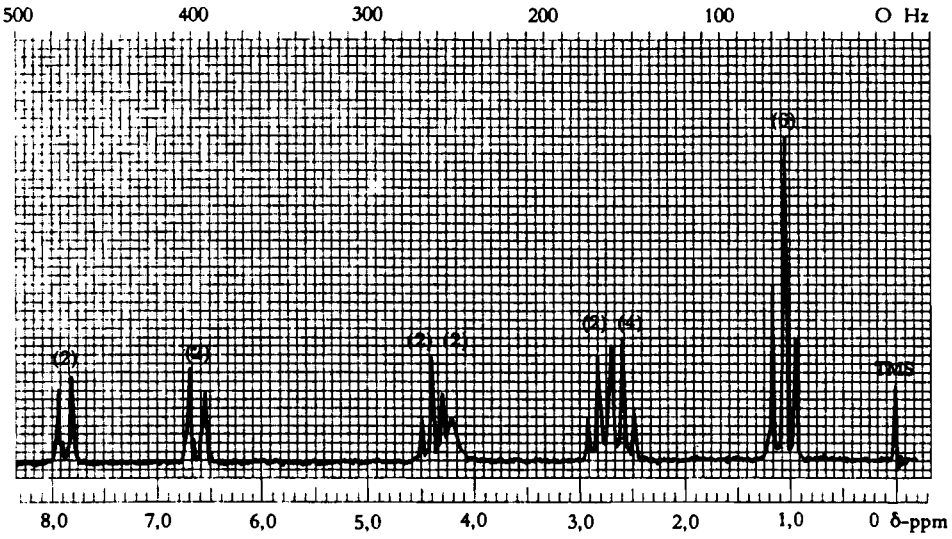
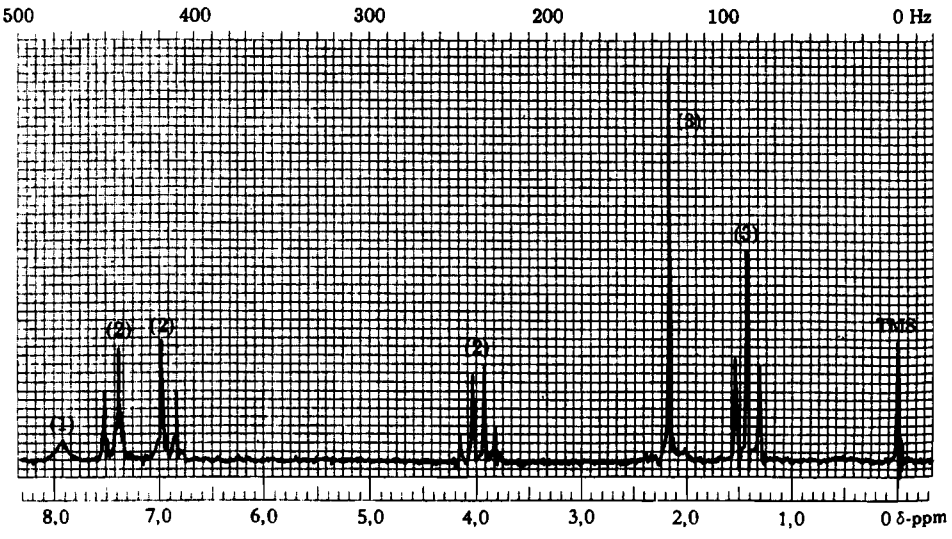


FIGURA 13-12

Espectro de RMN de fenacetina.



14 SINTESIS ORGANICA

14-1 DISEÑO DE UNA SINTESIS

A. Rendimiento y test de una buena síntesis. B. Consideraciones iniciales en el diseño sintético. C. Productos de partida.

14-2 REACCIONES DE CONSTRUCCION

A. Semirreacciones y reconocimiento de modelos estructurales. B. Reacciones de anelación. C. Reacciones de fragmentación.

14-3 INTERCONVERSIONES DE GRUPOS FUNCIONALES

A. Alteración de grupos funcionales. B. Eliminación de grupos funcionales. C. Selectividad. D. Grupos protectores.

14-4 ESTEREOQUIMICA

14-5 APLICACIONES Y EJEMPLOS

A. 3-Metil-6-hepten-2-ona. B. β-Vetivona. C. Síntesis de esteroides. D. Vitamina A.

14-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

La síntesis es la piedra de toque de nuestra habilidad para utilizar y controlar las reacciones orgánicas. Ya hemos encontrado numerosos ejemplos de síntesis de uno o varios pasos en los capítulos precedentes. En cada caso, los *productos de partida* se convertían en algún compuesto deseado —la *molécula objetivo*— utilizando principalmente las reacciones incluidas en el capítulo concreto. Nos hallamos ahora en el punto donde toda esta química puede ser combinada de un modo más realista para el diseño de síntesis orgánicas. Puede desarrollarse un número casi interminable de secuencias de reacciones y, con el tiempo suficiente, llevarse a cabo su realización.

Los químicos orgánicos tradicionalmente han emprendido la síntesis como prueba final de la estructura molecular de productos naturales aislados de fuentes animales y vegetales. La identidad entre la sustancia natural y el compuesto producido por síntesis confirma la estructura molecular deducida por métodos químicos o físicos. Desde una perspectiva más práctica, la síntesis puede proporcionar un suministro de compuestos útiles, tales como quinina, penicilina, prostaglandinas, vitaminas y atrayentes de insectos no asequibles de la naturaleza en cantidades adecuadas. También puede utilizarse la síntesis para preparar sustancias previamente desconocidas para las que se haya previsto que puedan poseer propiedades útiles, ya sea para comprobar teorías, ya sea para crear nuevos productos químicos. La química sintética es uno de los mayores empeños en los laboratorios de investigación de la industria química.

14-1 DISEÑO DE UNA SINTESIS

Debemos darnos cuenta en primer lugar de que existe un gran número de rutas sintéticas potenciales que conducen a cualquier molécula objetivo. Las principales reacciones asequibles se han recopilado en los resúmenes al final de los capítulos precedentes. A partir de estas transformaciones sintéticas de un solo paso podrán componerse secuencias sintéticas más complejas. Considérense, por ejemplo, las diferentes formas de preparar acetona. Podríamos partir de acetato de etilo, acetonitrilo, acetaldehído o, incluso, de 2-metilpropeno.

$$2CH_3CO_2C_2H_5 \xrightarrow{NaOC_2H_5/C_2H_5OH} CH_3COCH_2CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+} CH_3COCH_3 + CO_2 + C_2H_5OH$$

$$CH_3CN + CH_3MgI \xrightarrow{Et_2O} CH_3\overset{\overset{NMgI}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow[HCl]{H_2O} CH_3COCH_3$$

$$CH_3CHO + CH_3MgI \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ Et_2O} CH_3\overset{\overset{OH}{|}}{C}HCH_3 \xrightarrow[H_2SO_4]{CrO_3} CH_3COCH_3$$

$$CH_2{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[2)\ H_2O/H_2O_2]{1)\ O_3} CH_3COCH_3 + HCO_2H$$

PROBLEMA 14-1

a Intente generar algunas síntesis más de la acetona partiendo de productos de un solo carbono.

b Haga lo mismo con las siguientes moléculas objetivo: (1) 2-butanona, (2) 2-metil-2-propanol, (3) 1-yodopropano.

A. Rendimiento y test de una buena síntesis

Supongamos que todas las reacciones transcurran con un rendimiento del 100 por 100. Si nos enfrentáramos con un conjunto de rutas sintéticas como las que se han mostrado para la acetona, preferiríamos por descontado la ruta con menos pasos y con productos de partida más baratos o asequibles. No obstante, los rendimientos de las reacciones orgánicas raramente son del 100 por 100. En una secuencia de varios pasos, *el rendimiento global es el producto matemático de los rendimientos de todos los pasos individuales*. Incluso cuando algunos pasos transcurren con bajo rendimiento, la cantidad de producto formado experimenta una merma importante.

PROBLEMA 14-2

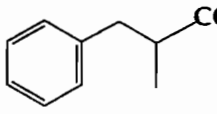
Calcule el rendimiento global de cada una de las siguientes secuencias. Determine el peso de cada producto de partida requerido para preparar un gramo de producto.

a $CH_3I \xrightarrow[(100\%)]{Mg/Et_2O} CH_3MgI \xrightarrow[87\%]{CH_3CO_2CH_3} (CH_3)_3COH \xrightarrow[67\%]{H_2SO_4}$

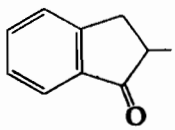
$$CH_2{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[55\%]{HOCl} ClCH_2\overset{\displaystyle OH}{\overset{|}{C}}(CH_3)_2$$

b $CH_2(CO_2C_2H_5)_2 + C_6H_5CH_2Br \xrightarrow[76\%]{Base} C_6H_5CH_2CH(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow[81\%]{Base,\ CH_3I}$

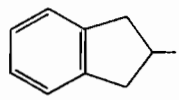
$$C_6H_5CH_2\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{C}}(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow[85\%]{\Delta/HCl}$$



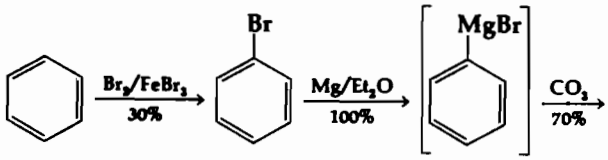
$\xrightarrow[42\%]{HF/\Delta}$

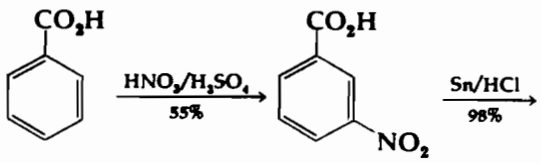


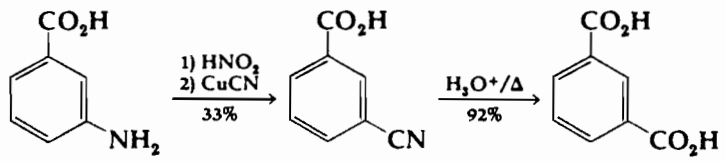
$\xrightarrow[56\%]{H_2NNH_2/OH^-/\Delta}$



c





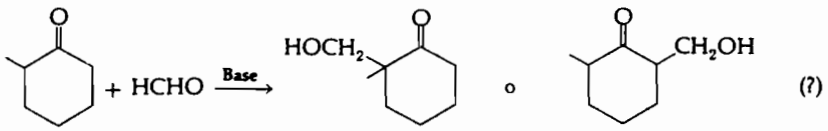


Al diseñar una nueva síntesis, inevitablemente apelamos a reacciones particulares que no han sido realizadas previamente. Sus rendimientos no pueden ser predichos con precisión alguna incluso cuando ya se conocen reacciones muy similares. No podemos simplemente calcular de antemano el rendimiento global de varias rutas sintéticas opcionales para elegir la mejor de ellas.

La importante disminución en la eficacia de una síntesis ocasionada por los bajos rendimientos lleva a tres importantes principios-guía que deben aplicarse al elegir entre rutas alternativas.

1 La prueba central de una buena ruta sintética es poseer el mínimo número de pasos.
2 Las reacciones seleccionadas deben tener como mínimo un precedente que transcurra con elevado rendimiento.
3 Deben examinarse cuidadosamente las reacciones seleccionadas para estar tan seguros como sea posible de que no puedan tener lugar reacciones competitivas. Las reacciones competitivas provocarán un serio descenso en el rendimiento y acarrearán difíciles problemas de separación.

El tercer principio puede ilustrarse con algunos ejemplos comunes. Supongamos que un intermedio sintético posee dos grupos carbonilo y que el paso sintético siguiente requiere la reacción de uno de los grupos con un reactivo de Grignard. Si la reacción deseada ha de funcionar eficazmente, debe haber alguna buena razón para creer que la velocidad de la reacción de Grignard de aquel grupo vaya a ser mucho más rápida que la del carbonilo alternativo. Similarmente, si se piensa utilizar un enolato de cetona en una condensación aldólica o de Claisen, debemos someter a prueba la reacción diseñada preguntándonos en qué dirección es más probable que la cetona se enolice preferentemente.



Cuando una reacción puede tener lugar en más de un punto de la molécula, se habla de su *regioselectividad,* es decir, de la preferencia que muestra por una «región», o punto, sobre los otros. La eliminación de HX para formar un doble enlace presenta a menudo un problema común de regioselectividad (sección 10-3), igual que la dirección de adición sobre un doble enlace carbono-carbono (sección 11-2). La primera ofrece pocos medios de control al químico sintético, por lo que a menudo resulta una reacción pobre para su inclusión en un plan sintético. La segunda es predicha generalmente por la orientación Markownikoff o por consideraciones mecanísticas similares y puede ser incluida con confianza en una ruta sintética.

PROBLEMA 14-3

Determine la factibilidad de estos pasos sintéticos:

a $C_6H_5COCH_3 + C_6H_5CHO \xrightarrow{OH^-} C_6H_5COCH{=}CHC_6H_5 \xrightarrow{CH_3MgBr} C_6H_5COCH_2CH(CH_3)C_6H_5$

b $C_6H_5CH_2COCH_3 + C_6H_5CHO \xrightarrow{OH^-} C_6H_5CH_2COCH{=}CHC_6H_5 \xrightarrow{H_2/Pt} C_6H_5CH_2COCH_2CH_2C_6H_5$

c $C_6H_5COCH_3 + CH_3CHO \xrightarrow{OH^-} C_6H_5COCH{=}CHCH_3 \xrightarrow{HOBr} C_6H_5COCH(OH)CH(Br)CH_3$

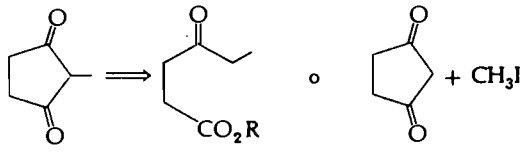
d $C_6H_5COCH_2CH_2CHO \xrightarrow{HCN} C_6H_5COCH_2CH_2CH(OH)CN \xrightarrow{LiAlH_4} C_6H_5CH(OH)CH_2CH_2CH(OH)CN$

B. Consideraciones iniciales en el diseño sintético

¿Cómo empezar a pensar sobre un problema sintético? Sabremos que habrá muchos caminos posibles. Una enorme colección de reacciones orgánicas es asequible para su uso, al igual que un muy extenso catálogo de posibles productos de partida. El punto de arranque es la estructura de la propia molécula objetivo; dado que debe contener indicaciones sobre los tipos de reacciones a utilizar.

Usualmente es mejor trabajar hacia atrás desde la molécula objetivo hacia las estructuras de los productos de partida asequibles. Generalmente se utiliza una *flecha de doble línea* para indicar una reacción escrita hacia atrás, *al revés de la reacción real*.

$$CH_3CH_2CH_2\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3 \Longrightarrow CH_3CH_2CH_2CHO + CH_3CH_2Li$$

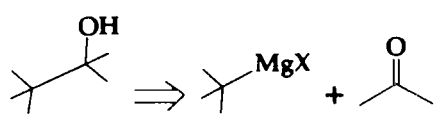


PROBLEMA 14-4

Las reacciones pueden generalizarse escribiendo sólo las partes esenciales que son necesarias para la reacción. Escriba las siguientes reacciones hacia atrás, generalizándolas como en el ejemplo.

Ejemplo:

Reacción de Grignard



a Condensación de Claisen **b Adición de Michael**

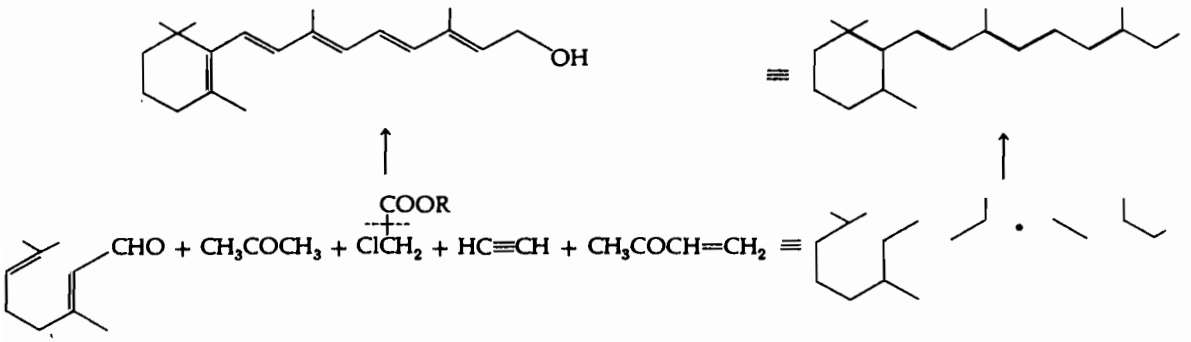
c Condensación aldólica **e Descarboxilación de β-cetoácidos**

d Acilación de Friedel-Crafts

La estructura de la molécula objetivo puede dividirse formalmente en dos partes: su *esqueleto carbonado* y los *grupos funcionales* situados sobre ese esqueleto. Cada una proporciona una vía de acceso diferente al diseño sintético.

Esqueleto carbonado. En cualquier síntesis, la estructura de la molécula objetivo debe construirse a partir de unidades más pequeñas —los *sintones*— mediante reacciones que originan los enlaces del nuevo esqueleto. Tales *reacciones de construcción* son los pasos centrales, necesarios, del diseño sintético. Su utilización se examina por separado en la sección 14-2

La concepción global de una síntesis es una disección del esqueleto objetivo en sintones. Resulta a menudo conveniente escribir tan sólo el esqueleto carbonado de una molécula objetivo y disectarlo en sintones iguales a los de productos de partida comunes. Normalmente se construye uno de cada cuatro enlaces del esqueleto. Una síntesis de la vitamina A, esquematizada en la figura 14-7, se resume de la siguiente manera. (Las líneas gruesas de enlace indican la localización de las reacciones de construcción.)

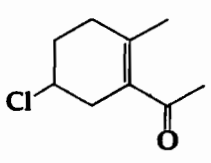


PROBLEMA 14-5

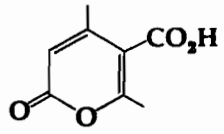
Escriba el esqueleto carbonado de cada una de las siguientes moléculas objetivo y diséctelo en sintones de uno o dos átomos de carbono. Sugiera al menos dos posibilidades. Intente minimizar el número de reacciones de construcción.

a 3-Etil-5-metil-4-hexen-2-ona

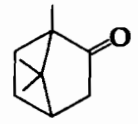
b



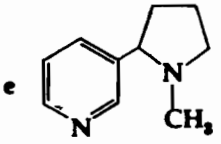
c

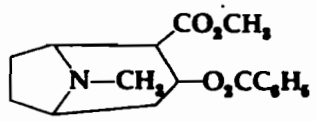


d



Alcanfor

e 
Nicotina

f 
Cocaína

Grupos funcionales. En puntos específicos del esqueleto objetivo existen grupos funcionales. Son considerados como los posibles resultados de las últimas reacciones de la síntesis, ya sean reacciones de construcción o reacciones de modificación funcional. Estas últimas sólo cambian los grupos funcionales sin afectar el esqueleto. Los grupos funcionales de la molécula objetivo pueden indicarnos, por consiguiente, qué reacciones podemos utilizar. En nuestro ejemplo de la acetona como objetivo, el grupo carbonilo provenía de una oxidación, que es una modificación de grupo funcional, y de una condensación de Claisen o de una adición de Grignard, cada una de las cuales es una reacción de construcción.

Una característica de las reacciones orgánicas importante para el diseño sintético es que normalmente tienen lugar en los átomos de carbono que soportan los grupos funcionales o en los adyacentes a éstos. Esto significa que los mismos átomos de carbono que soportan grupos funcionales en la molécula objetivo, normalmente tendrán también estos grupos en los intermedios y productos de partida de cualquier secuencia sintética. Existen también algunas reacciones de construcción importantes en las que un grupo funcional desaparece de un átomo de carbono. Sin embargo, muy pocas reacciones introducen un grupo funcional en una posición hidrocarbonada lejana a otro grupo funcional. Esto lleva a la importante idea de que es la localización, más que la naturaleza real de los grupos funcionales en la molécula objetivo, lo que es importante. Los grupos funcionales situados en un punto del esqueleto pueden modificarse de muchas maneras e incluso eliminarse totalmente, pero raramente pueden introducirse si sólo existen átomos de hidrógeno como sustituyentes en el átomo de carbono en cuestión.

A partir de estas dos partes de la molécula objetivo, su esqueleto y sus grupos funcionales, podemos proceder a desarrollar rutas sintéticas. Un cierto número de reacciones finales potenciales puede deducirse considerando los grupos funcionales de la molécula objetivo. Normalmente se prefieren las reacciones de construcción, dado que participan activamente en la construcción del esqueleto molecular. Tales reacciones finales, proyectadas trabajando hacia atrás, originan intermedios que se convierten así en subobjetivos con los que puede repetirse el proceso. Trabajamos hacia atrás, por pasos, hasta alcanzar productos de partida asequibles. El proceso originará muchas posibilidades, y debemos utilizar nuestro conocimiento químico de los pasos individuales para seleccionar entre ellas la mejor ruta.

C. Productos de partida

Un conocimiento exhaustivo de reacciones orgánicas es ciertamente básico para diseñar síntesis. También es importante saber qué productos de partida pueden ser utilizables. Existen muchas compañías dedicadas a la fabricación y venta de compuestos orgánicos comunes, reuniéndose en sus catálogos miles de compuestos químicos asequibles. Aunque estos catálogos no están necesariamente organi-

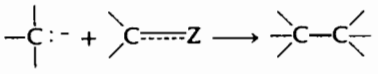
zados de un modo que faciliten el acceso a los mismos, algunas generalizaciones sencillas darán una idea sobre lo que es comercialmente asequible para diseñar síntesis.

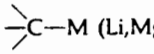
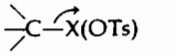
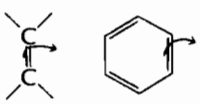
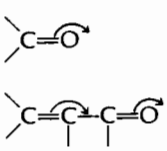
1 Los compuestos con esqueletos lineales simples de hasta aproximadamente seis carbonos y un grupo funcional suelen ser asequibles. Son las clases de materiales en los que se han centrado nuestros estudios: aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos y sus derivados, alcoholes y derivados halogenados.
2 Los compuestos alicíclicos son menos comunes y normalmente incluyen sólo anillos de cinco o seis miembros con un único grupo funcional.
3 Muchos compuestos aromáticos son disponibles; éstos incluyen esencialmente todos los derivados del benceno con un solo grupo funcional, así como la mayoría de los que contienen dos grupos funcionales como sustituyentes. También son comunes las cadenas laterales de hasta cuatro átomos de carbono con un grupo funcional.
4 Virtualmente, las únicas moléculas quirales ópticamente activas asequibles comercialmente son sustancias naturales tales como los azúcares simples (capítulo 15), aminoácidos (cap. 16) y terpenos (sec. 11-5).

Las síntesis de productos naturales complejos acostumbran a utilizar sintones más bien pequeños, conteniendo de tres a nueve átomos de carbono. Cuando la molécula objetivo contiene un anillo bencénico, se utiliza invariablemente un producto de partida aromático para aportar aquel anillo. Si bien es deseable una molécula del producto de partida ya grande, para minimizar el número de reacciones de construcción necesarias, pocas de estas moléculas son asequibles. A menudo puede utilizarse como producto de partida un compuesto preparado previamente o un material de origen natural. En la sección 14-5 veremos cómo se sintetiza el esteroide estrona utilizando un derivado del naftaleno.

14-2 REACCIONES DE CONSTRUCCION

La formación de enlaces sencillos carbono-carbono es la reacción de construcción clave de la síntesis orgánica. Tales reacciones requieren un carbono nucleófilo que aporte los electrones del enlace y un carbono electrófilo que los acepte. Los nucleófilos típicamente son carbaniones o sus equivalentes y los enlaces π de alquenos o anillos bencénicos. Los electrófilos son átomos de carbono deficientes de electrones, como los de los carbonilos y carbonilos conjugados, o átomos de carbono que se convierten con facilidad en deficientes de electrones mediante la eliminación de un grupo saliente.

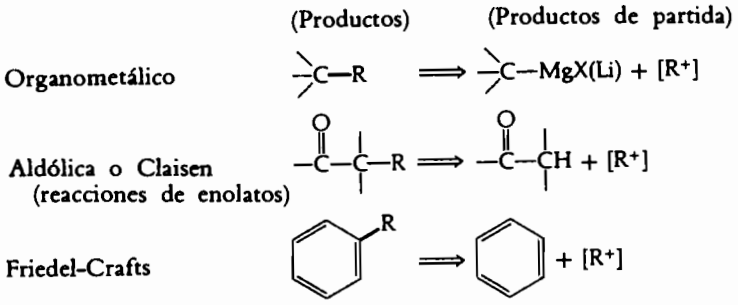


Nucleófilos	Electrófilos
	
	

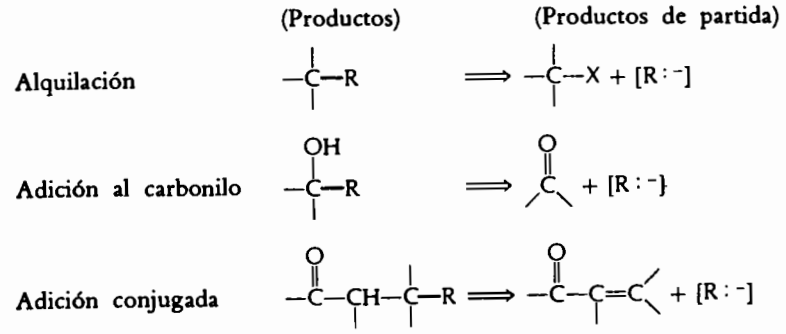
A. Semirreacciones y reconocimiento de modelos estructurales

Los dos sintones que se unen con reactividades opuestas pueden ser considerados separadamente como si formaran parte de *semirreacciones* nucleófilas o electrófilas. La forma más fácil de visualizar conceptualmente estas semirreacciones consiste en escribir escuetamente la parte de la estructura que realmente experimenta cambio. Las semirreacciones se escriben hacia atrás, de manera que podemos practicar identificando cada una de ellas utilizando su producto como clave para el reconocimiento. En los siguientes ejemplos, el enlace grueso hacia R en el producto indica el enlace construido.

1 Semirreacciones nucleófilas



2 Semirreacciones electrófilas



PROBLEMA 14-6 | **Identifique las mitades nucleófilas y electrófilas de los ejemplos de construcción del problema 14-4.**

Una técnica útil para el reconocimiento de los modelos estructurales de reacciones de construcción consiste en desarrollar un cuadro de construcción (tabla 14-1). El cuadro ilustra los tipos de estructuras obtenidas por combinación de semirreacciones particulares. En la tabla 14-1 se han ordenado las semirreacciones

electrófilas en la parte superior del cuadro y las semirreacciones nucleófilas a lo largo del lado izquierdo. Cualquier casilla en el interior del cuadro muestra el resultado de dos semirreacciones, extrapolándose fácilmente las clases apropiadas de productos de partida mirando hacia arriba y hacia la izquierda. Se han asignado arbitrariamente letras a las semirreacciones de cada serie para facilitar la referencia.

El cuadro condensa una gran cantidad de información que resulta útil para simplificar el reconocimiento. La amplia gama de combinaciones constituye la mayor parte de las reacciones de construcción de la síntesis. Aprenderemos a seleccionar los productos de las casillas más aproximadamente iguales a, o convertibles en, los grupos funcionales o los tipos estructurales de las moléculas objetivo. De esta manera pueden deducirse productos de partida o intermedios apropiados para producir la molécula objetivo. Los detalles sobre los casos que realmente funcionarán adecuadamente deben buscarse en los capítulos precedentes, que tratan de los mecanismos y limitaciones de las reacciones, o en la abundante literatura sobre síntesis orgánica.

PROBLEMA 14-7

Las reacciones de construcción que forman anillos son ciclaciones que pueden considerarse como semirreacciones, aun cuando las partes que se unen están también conectadas alrededor del anillo en formación. Muestre una semirreacción implicada en las ciclaciones que conducen a (i) ciclohexanona, (ii) 3-acetilciclopentanona, (iii) ciclohexeno, (iv) 1,1-ciclobutanodicarboxilato de dietilo.

Otro modelo utilizado para reconocer reacciones de construcción es la distancia, expresada en átomos de carbono, desde un grupo funcional a otro o desde un grupo funcional al punto de formación de enlace. La distancia —denominada la *separación*— nos muestra una relación entre los grupos funcionales que normalmente son la clave de los procesos de formación de enlaces. La clasificación de los productos de las reacciones de construcción en función de su separación proporciona fácilmente indicación sobre cómo «*disectar*» una molécula objetivo y encontrar las mejores semirreacciones para su preparación. Las relaciones entre separación y reacciones de construcción se han recopilado en la tabla 14-2.

Consideremos, por ejemplo, la 6-metil-2-heptanona como molécula objetivo. Pueden imaginarse tres combinaciones razonables de semirreacciones. Cada construcción por semirreacción corresponde a un modelo específico de separación.

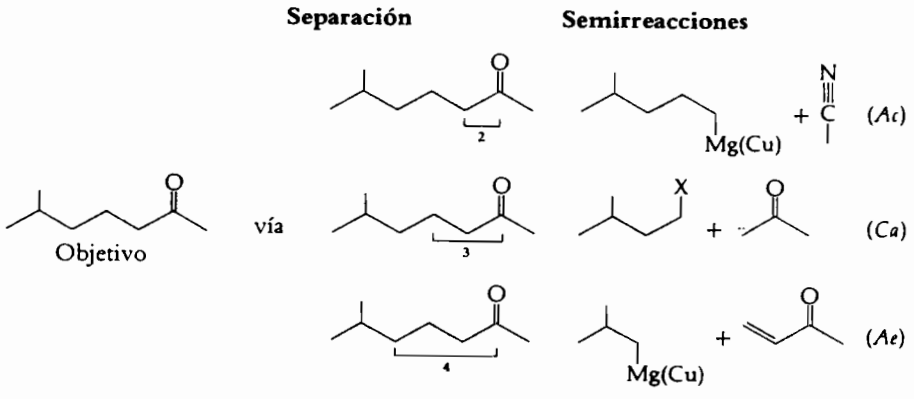


TABLA 14-1

Cuadro de contrucción de las principales semirreacciones.

Productos de partida de semirreacciones nucleófilas

Productos de partida de semirreacciones electrófilas

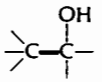
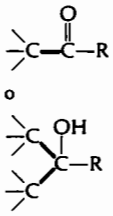
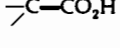
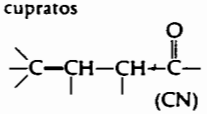
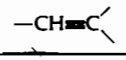
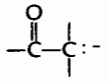
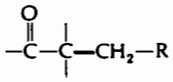
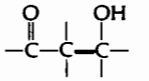
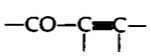
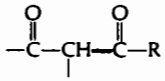
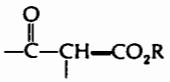
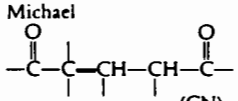
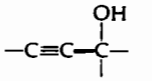
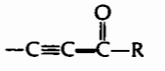
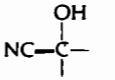
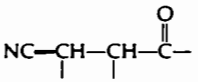
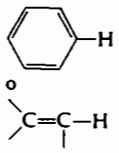
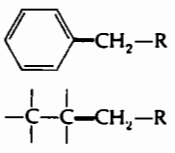
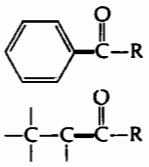
	a. Halógenos, Tosilatos, Epóxidos. $R-CH_2X$	*b.* Aldehídos, cetonas. $\rangle C=O$	*c.* Derivados de ácido carboxílico $R-COCl$, $R-CO_2R$, $R-CN$	*d.* Derivados del CO_2 CO_2, $ClCO_2R$, $CO(OR)_2$	*e.* Electrófilos insaturados. $-CH=C(CN)-C(=O)-$
A. Organometálicos $-C-M$ (Li, Na, K, MgX, Cu, Zn)	$-C-CH_2-R$			Carboxilación 	Adiciones de cupratos 
B. Reactivo de Wittig $-CH=P(C_6H_5)_3$		Wittig 			
C. Ion enolato (o enamina) 		Aldólica  or 	Claisen 		Michael 
D. Anión acetilénico $-C\equiv C:^-$	$-C\equiv C-CH_2-R$			$-C\equiv C-CO_2H$	
E. Cianuro $N\equiv C:^-$	$NC-CH_2-R$				
F. Aromáticos 			Friedel-Crafts 		
	Alquilaciones		Acilaciones		Adiciones conjugadas

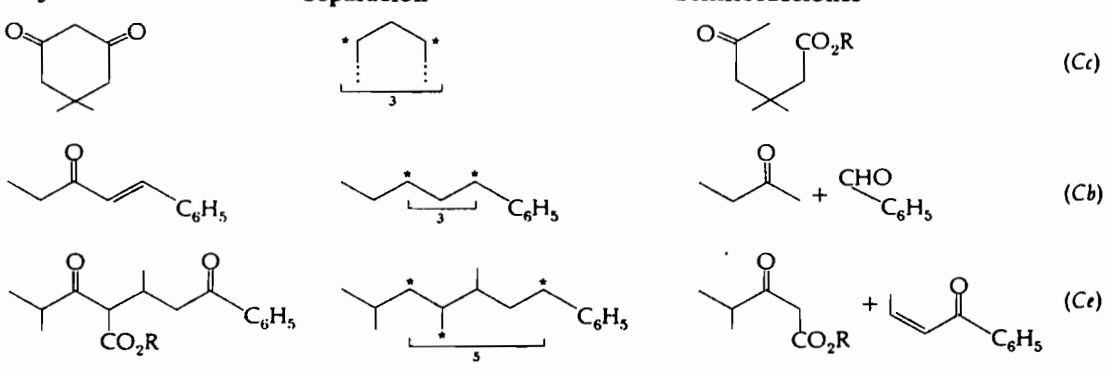
TABLA 14-2

Relaciones entre separación y reacciones de construcción.

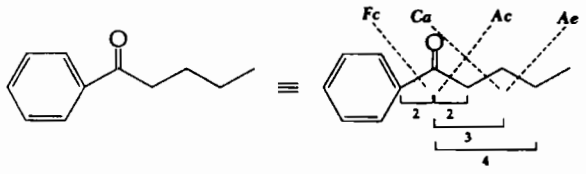
Separación	Modelo estructural	Reacciones
2	C═C	*Aa*
	$\overset{*}{C}$═C†	*Ab, Ac, Ad, Ea, Fa*
	$\overset{*}{C}$═$\overset{*}{C}$	*Bb, Eb, Fc*
	$\overset{*}{C}$—C═C†	*Ca, Da*
	$\overset{*}{C}$—C═$\overset{*}{C}$	*Cb, Cc, Cd, Db, Dc, Dd*
4	$\overset{*}{C}$—C—C═C†	*Ae*
	$\overset{*}{C}$—C—C═$\overset{*}{C}$	*Ee*
5	$\overset{*}{C}$—C—C═C—$\overset{*}{C}$	*Ce*

* Para carbonos funcionalizados.
† Producto con un solo grupo funcional en la separación.

Pueden derivarse relaciones similares entre separación y semirreacciones para cualquier reacción de construcción que podamos concebir.

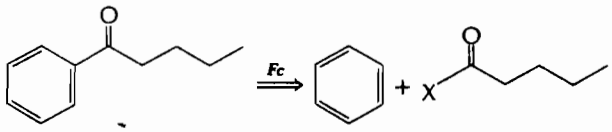


Si, por ejemplo, proyectamos sintetizar la 1-fenil-1-pentanona, resultan obvios varios modelos de separación y parejas de semirreacciones.

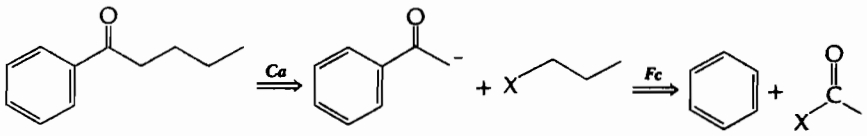


Si el ácido pentanoico es un producto de partida asequible, la elección más razonable es una construcción *Fc* con separación = 2, la cual puede conseguirse mediante una acilación de Friedel-Crafts.

*/ = localización de grupo funcional; número = separación.



Si debemos limitarnos al benceno y a sintones alifáticos de no más de tres carbonos, el esqueleto indica como última reacción más efectiva una disección *Ca* con separación = 3. Una alquilación de la acetofenona, que a su vez proviene de una disección *Fc*, completa una secuencia potencial.



Finalmente, recordando que los grupos funcionales situados en un carbono del esqueleto son relativamente fáciles de interconvertir podemos aplicar el cuadro de reacciones de construcción y modelos de separación a moléculas objetivo que no posean grupos funcionales totalmente correctos. Si precisamos un 1,5-diol o un 1,5-dihalogenuro, podemos construir una 1,5-dicetona (*Ce*), reducirla a diol y convertir éste en un dihalogenuro. La separación observada de cinco es la que determina la construcción.

PROBLEMA 14-8 **La reacción de los epóxidos con carbaniones es una importante semirreacción. Escriba cuál sería su contribución a las tablas 14-1 y 14-2.**

En resumen, el objetivo es reconocer grupos funcionales o sus posiciones potenciales en el esqueleto de la molécula objetivo. Los modelos estructurales y las separaciones clave, cuando se relacionan con los cuadros de construcción, proporcionan posibles caminos para la construcción de la molécula objetivo. Cada paso requerirá dos productos de partida, cada uno de los cuales debe ser fácilmente asequible o ser solamente un compuesto intermedio que, a su vez, debe considerarse como una molécula objetivo.

PROBLEMA 14-9 **Deduzca rutas sintéticas (secuencias de construcción) para los siguientes compuestos partiendo de productos de tres carbonos o menos y/o benceno. Escriba las secuencias hacia atrás.**

a 4-Fenil-4-oxobutanonitrilo

b 2-Metil-3-heptino

c Acido 4-heptenoico

d 4-Fenil-2-heptanona

e 2-Metil-3-oxopentanoato de etilo

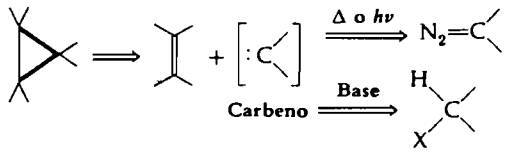
B. Reacciones de anelación

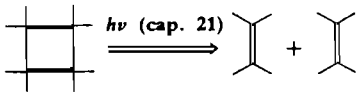
Las reacciones que originan anillos son de especial importancia, dado que muchos de los objetivos sintéticos usuales contienen esqueletos cíclicos. Para sintetizar un anillo a partir de dos sintones separados, debemos construir dos enlaces de ese

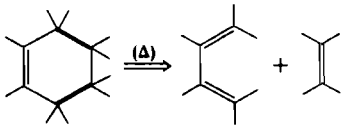
TABLA 14-3

Principales reacciones de anelación.

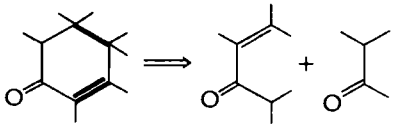
I. Cicloadiciones

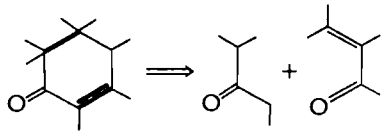
$r = 3$ 

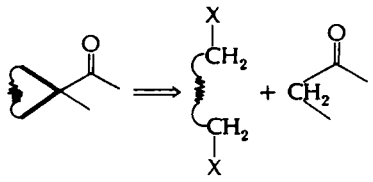
$r = 4\ (2 + 2)$ 

$r = 6\ (4 + 2)$ 

II. Otras

$r = 6\ (4 + 2)$ 

$r = 6\ (3 + 3)$ 

$r = m + 1$ 

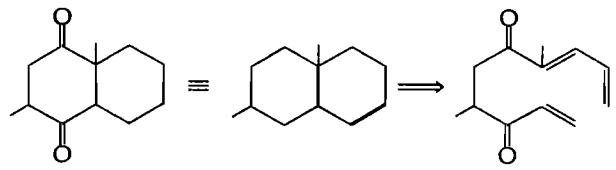
anillo, el primero para unir los dos sintones y el segundo para ciclarlos. Una reacción de anelación es la que crea ambos enlaces en un paso, o, al menos, en una operación de laboratorio. Cicloadiciones tales como la reacción de Diels-Alder (sec. 12-3) y la anelación de Robinson (sec. 12-1*B*) son anelaciones típicas. Si el tamaño del anillo es r y los dos sintones contribuyen con m y n átomos al anillo, se cumple que $r = m + n$ y la operación es una *anelación-(m + n)*.

Las anelaciones son herramientas sintéticas especialmente eficaces, dado que la utilización simultánea de dos construcciones es económicamente favorable. Podemos «disectar» cualquier anillo de un esqueleto objetivo para anelación cortando dos cualesquiera de sus enlaces y observando qué pares conducen a dos sintones racionales. En cada caso, los grupos funcionales resultantes de cualquier reacción de anelación pueden compararse con los grupos existentes en ese anillo de la molécula objetivo. Las principales reacciones de anelación se hallan resumidas en la tabla 14-3. Los grupos funcionales de sus productos se muestran orientados con respecto a los nuevos enlaces construidos.

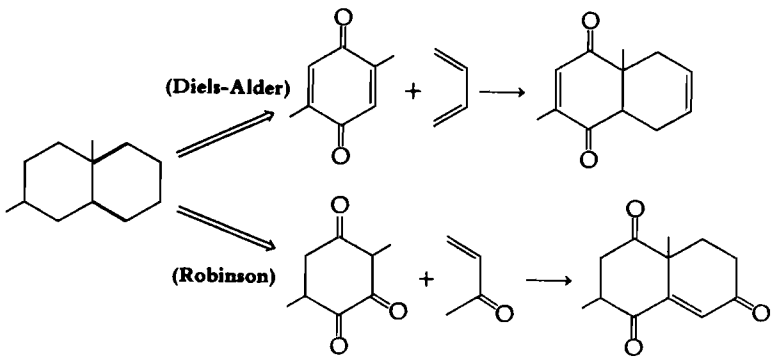
PROBLEMA 14-10

Las anelaciones de dos pasos que pueden llevarse a cabo en una sola operación de laboratorio requieren dos construcciones sucesivas que proceden en las mismas condiciones de reacción. ¿Puede usted inventar una anelación semejante combinando dos reacciones de construcción de la tabla 14-1?

Cuando se analiza una molécula objetivo en busca de posibilidades de anelación, inicialmente se observa tan sólo el esqueleto carbonado en busca de indicios, pasando después a los grupos funcionales. Si un anillo que puede disectarse para la anelación no posee grupos funcionales, debemos recordar que el producto de anelación directa puede modificarse posteriormente para eliminar sus grupos funcionales (sec. 14-3*B*). En el siguiente ejemplo, existe un cierto número de



Objetivo

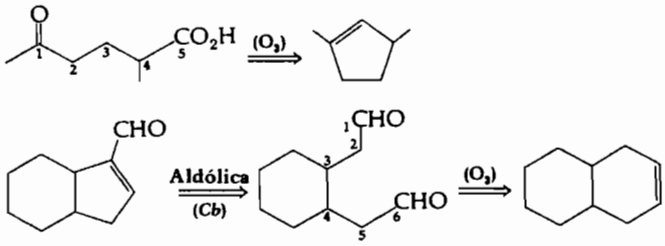


posibilidades de anelación para el anillo de la derecha. La primera, una disección 4 + 2, se rechaza por derivar de un sintón relativamente grande cuya construcción requeriría muchos pasos. La segunda y la tercera predicen una reacción de Diels-Alder o una anelación de Robinson de dos sintones más pequeños. Se selecciona la segunda al ofrecer productos de partida más simples. La anelación de Robinson alternativa tiene también el inconveniente de que presenta demasiadas posiciones potenciales de reacción, y la regioselectividad sería baja.

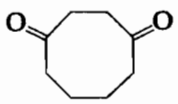
C. Reacciones de fragmentación

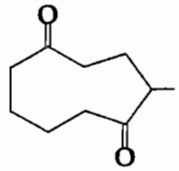
Las reacciones que crean enlaces carbono-carbono son reacciones de construcción; las que rompen enlaces carbono-carbono se denominan *reacciones de fragmentación*. Las primeras construyen esqueletos y por eso son importantes en síntesis; las últimas degradan esqueletos pero también poseen una cierta utilidad sintética. El ejemplo de la síntesis de la acetona (sec. 14-1) por ozonólisis del 2-metilpropeno resulta ilustrativo a este respecto.

La ozonólisis es una fragmentación importante utilizada como fuente de grupos carbonilo. En esta reacción, el doble enlace puede considerarse como dos carbonilos enmascarados o protegidos. Por ejemplo, una molécula objetivo con dos grupos carbonilo a una separación de 6 pueden prepararse por ozonólisis del ciclopenteno apropiado.

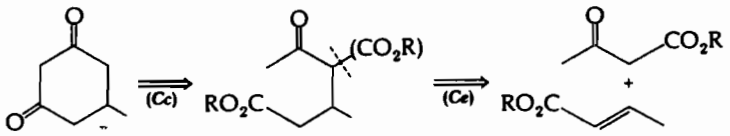


PROBLEMA 14-11 **Las fragmentaciones son muy útiles para la preparación de anillos de medio tamaño (7-10) que no se preparan fácilmente mediante ciclaciones. Indique cómo puede utilizarse la ozonólisis para preparar estos compuestos.**

a 

b 

La otra fragmentación importante es la bien conocida descarboxilación de los β-cetoácidos y de los ácidos malónicos (sec. 9-8), utilizada a menudo en síntesis en conexión con reacciones de construcción como alquilación o adición de Michael de ésteres acetoacéticos y malónicos. Al diseñar una síntesis semejante, vemos sólo la cetona o ácido carboxílico del producto deseado. El grupo éster adicional se añade para facilitar una construcción tipo enolato tal como *Ca*, *Cb* o *Ce*, sabiendo que podemos eliminarlo en forma de dióxido de carbono cuando sea preciso.



14-3 INTERCONVERSIONES DE GRUPOS FUNCIONALES

Aunque las reacciones de construcción son el tema central del diseño sintético, existen a menudo razones para utilizar reacciones que no modifican el esqueleto. El producto de la construcción final, por ejemplo, puede no poseer los grupos funcionales correctos, de manera que deben alterarse los grupos funcionales para crear la molécula objetivo. De forma similar, los grupos funcionales que una reacción deja sobre un intermedio, pueden tener que ser modificados como preparación para el próximo paso de construcción. En algunos casos, los productos de partida deseados pueden tener que ser preparados por modificación de productos de partida asequibles. Finalmente, hay ocasiones en las que un grupo funcional debe protegerse para que no resulte afectado por las condiciones de reacción precisas para las próximas construcciones. En esta sección se resumirán las reacciones más importantes utilizadas para la alteración o la eliminación de grupos funcionales en síntesis.

A. Alteración de grupos funcionales

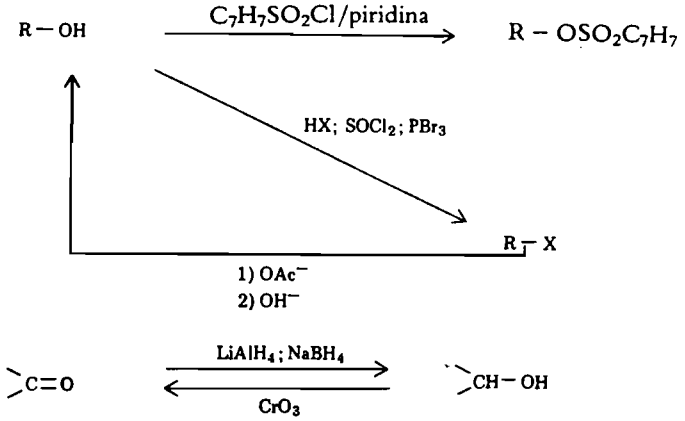
Los grupos funcionales son generalmente fáciles de interconvertir si el esqueleto carbonado permanece inalterado. Entre las reacciones más comunes se encuentran las conversiones de hidroxilos en grupos salientes tales como halogenuros y tosilatos, así como las interconversiones de alcoholes y cetonas (fig. 14-1). Un desplazamiento mediante acetato seguido de saponificación invierte esta secuencia originando alcoholes.

Todos los derivados de los ácidos carboxílicos pueden interconvertirse, normalmente por hidrólisis al ácido y posterior conversión en el otro derivado. Los nitrilos provienen a menudo de reacciones de construcción y su hidrólisis es una buena fuente del grupo carboxilo. La reducción de nitrilos constituye una ruta para aminas primarias, mientras que la reducción de amidas puede conducir tanto a aminas primarias como secundarias. Los aldehídos y alcoholes primarios, los otros grupos funcionales situados en carbonos terminales, se encuentran relacionados con los ácidos carboxílicos de forma similar por oxidación y reducción. Pueden requerirse métodos especiales de reducción para preparar aldehídos, generalmente muy sensibles. La figura 14-2 resume las interconversiones relativas a los ácidos carboxílicos y sus derivados.

Los métodos para la introducción de grupos funcionales en átomos de carbono próximos a grupos funcionales son útiles, aunque limitados. Las eliminaciones simples constituyen el ejemplo más obvio. La halogenación de la posición α de

FIGURA 14-1

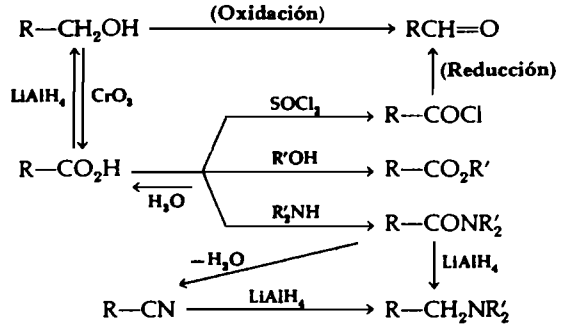
Interconversiones de los grupos carbonilo e hidroxilo.



un carbonilo a través del enol o el enolato también es útil, así como la bromación fotoquímica (cap. 21) en el carbono adyacente a dobles enlaces o anillos bencénicos utilizando *N*-bromosuccinimida.

FIGURA 14-2

Algunas interconversiones de los derivados de los ácidos carboxílicos.



PROBLEMA 14-12

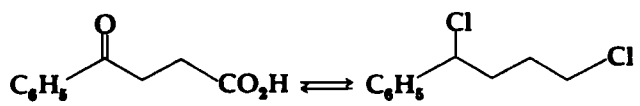
Indique secuencias para la interconversión de los siguientes compuestos. Elabore el problema en ambas direcciones cuando esté así señalado

a $C_6H_5COCH_2CH_3 \rightleftharpoons C_6H_5—CH=CH—CH_3$

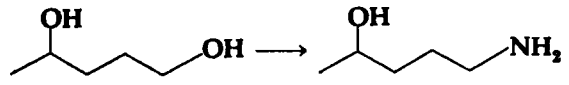
b $C_6H_5CH_2COCH_3 \rightleftharpoons C_6H_5—CH=CH—CH_3$

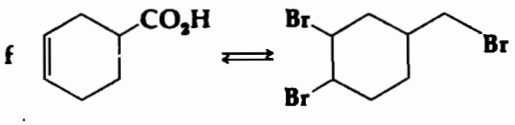
c $C_6H_5CH_2COCH_3 \longrightarrow C_6H_5CH_2CH(NH_2)CH_3$

d



e



f 

B. Eliminación de grupos funcionales

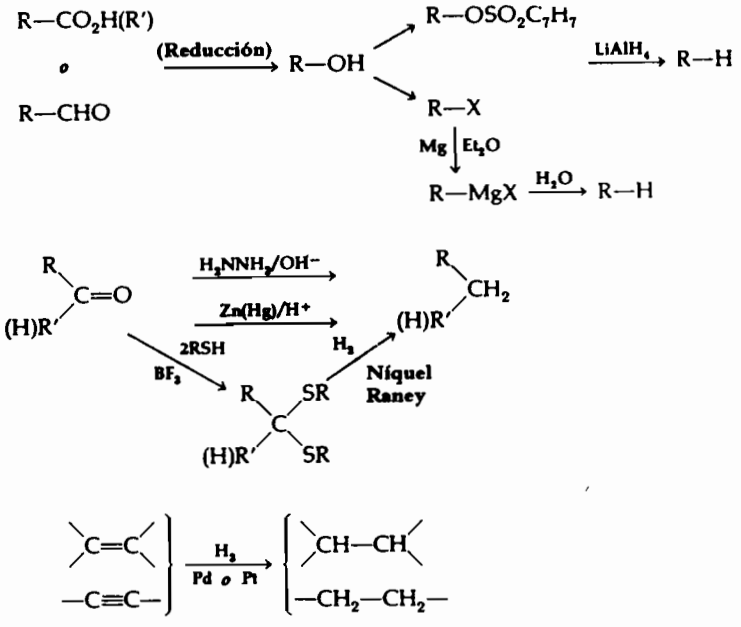
Los grupos funcionales requeridos para dirigir las reacciones de construcción, no aparecen a menudo en la molécula objetivo. Sistemáticamente es importante poseer métodos para la eliminación completa de grupos funcionales. Los principales métodos se hallan resumidos en la figura 14-3.

Es fácil reconocer que el grupo hidroxilo es probablemente el grupo funcional más importante a través del cual pueden eliminarse los grupos funcionales comunes. Todos los compuestos carbonílicos, así como los ácidos carboxílicos y sus derivados, son convertibles en alcoholes y luego en una estructura C—H. A causa de la importancia y frecuencia de los compuestos carbonílicos en química orgánica, también se han desarrollado otros métodos especiales para la conversión del grupo carbonilo en metileno. Los alquenos y alquinos se convierten generalmente en hidrocarburos saturados por hidrogenación catalítica.

Resulta útil observar aquí que algunas reacciones de construcción también eliminan la funcionalización de ciertos átomos de carbono. La combinación de semirreacciones *Aa*, tabla 14-1, elimina la funcionalización de los dos átomos de carbono reaccionantes, mientras que las reacciones de los electrófilos de la columna *e* provocan la pérdida de su función doble enlace.

FIGURA 14-3

Métodos comunes para la eliminación de grupos funcionales.



PROBLEMA 14-13

Invente síntesis para los siguientes hidrocarburos, partiendo de productos de tres o menos carbonos. Utilice grupos funcionales eliminables para dirigir las reacciones de construcción.

a Octano
b 3-Etilpentano
c 3,3-Dimetilpentano
d 2,6-Dimetilheptano

C. Selectividad

A menudo debemos modificar un grupo funcional sin afectar otro, incluso cuando los dos grupos son similares. Ello es posible en la medida que los dos grupos difieran significativamente en sus velocidades en la reacción considerada. Un factor de como mínimo 10 debe diferenciar las dos velocidades para que un equivalente de reactivo reaccione casi completamente con un grupo y muy poco con el otro. Las clases importantes de selectividad se resumen a continuación:

1 *Reducciones con hidruros.* El $NaBH_4$ sólo reduce por lo general cetonas, aldehídos y cloruros de ácido; El $LiAlH_4$ reduce los anteriores y también los ácidos carboxílicos y sus derivados.

2 *Hidrogenación catalítica.* Los dobles y triples enlaces carbono-carbono, así como los nitrilos, pueden hidrogenarse sin que resulten afectados los grupos carbonilo o anillos aromáticos, dado que la reducción de estos últimos grupos es mucho más lenta. La reducción de triples enlaces es más rápida y puede pararse en el estadio de doble enlace. La hidrogenación catalítica de anillos aromáticos es generalmente muy lenta.

3 *Carbonos saturados.* Las diferencias de reactividad entre átomos de carbono primarios, secundarios y terciarios, comentadas en el capítulo 9, son generalmente apropiadas para originar selectividad. La esterificación de alcoholes sigue también el mismo orden (pri > sec > terc). Los alcoholes terciarios son generalmente muy poco reactivos frente a la esterificación.

4 Las *reacciones cíclicas* que originan anillos de cinco y seis miembros son generalmente más rápidas que los procesos intermoleculares alternativos. También suelen hallarse favorecidas en situaciones de equilibrio.

5 *Grupos carbonilo.* El orden de reactividad de los grupos funcionales que contienen el doble enlace carbono-oxígeno frente a nucleófilos decrece generalmente en el orden siguiente.

$$\left.\begin{matrix} R\text{—}COCl \\ R\text{—}CHO \end{matrix}\right\} > \begin{matrix} R \\ R' \end{matrix}\!\!>\!CO > \begin{matrix} \diagdown \\ \diagup \end{matrix}\!\!C\text{=}C\text{—}CO \\ C_6H_5\text{—}CO > R\text{—}CO_2R' > \begin{matrix} R\text{—}CN \\ R\text{—}CONR'_2 \end{matrix} > R\text{—}CO_2^-$$

6 Los *dobles enlaces carbono-carbono* no son reactivos frente a nucleófilos excepto cuando se hallan conjugados con carbonilos u otros grupos atrayentes de electrones.

PROBLEMA 14-14 **Juzgue la factibilidad de los siguientes pasos sintéticos.**

a $HOCH_2CH_2CH_2CO_2H \xrightarrow{CH_3OH/H^+} HOCH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$

b $CH_2{=}CHCH_2CH_2CHO \xrightarrow{HCN} CH_2{=}CHCH_2CH_2CH(OH)CN$

c $CH_3COCH_2CH_2CHO \xrightarrow{HCN} CH_3C(OH)(CN)CH_2CH_2CHO$

d $CH_3COCH_2CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{HCN} CH_3C(OH)(CN)CH_2CH_2CO_2CH_3$

e $CH_3CHClCH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow{CN^-} CH_3CH(CN)CH_2CH_2CH_2Cl$

f $CH_2{=}CHCH_2C{\equiv}CH \xrightarrow{H_2/Pd\text{-}Pb} CH_2{=}CHCH_2CH{=}CH_2$

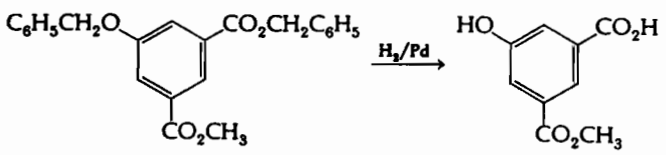
g $H_2NCH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow[\text{Piridina}]{CH_3COCl} H_2NCH_2CH_2CH_2OCOCH_3$

h $CH_3COCH_2CH_2CH_2Cl \xrightarrow[2)\ CH_2O]{1)\ Mg/Et_2O} CH_3COCH_2CH_2CH_2CH_2OH$

D. Grupos protectores

Es normal utilizar compuestos con más de un grupo funcional durante una síntesis. Mientras uno actúa como centro reactivo para una reacción, otros se reservan para ulteriores propósitos en la secuencia. Debemos asegurarnos de que las condiciones requeridas para la reacción deseada no provoquen la reacción de los otros grupos. Cuando generalizaciones semejantes a las de la sección precedente no nos aseguren selectividad en la reacción, algunos de los grupos deberán protegerse por conversión en derivados no reactivos. *Un factor importante en la elección de un grupo protector es la facilidad de eliminación del grupo cuando la protección ya no sea necesaria.* La tabla 14-4 resume algunos de los derivados de protección de los grupos funcionales más importantes, así como su eliminación.

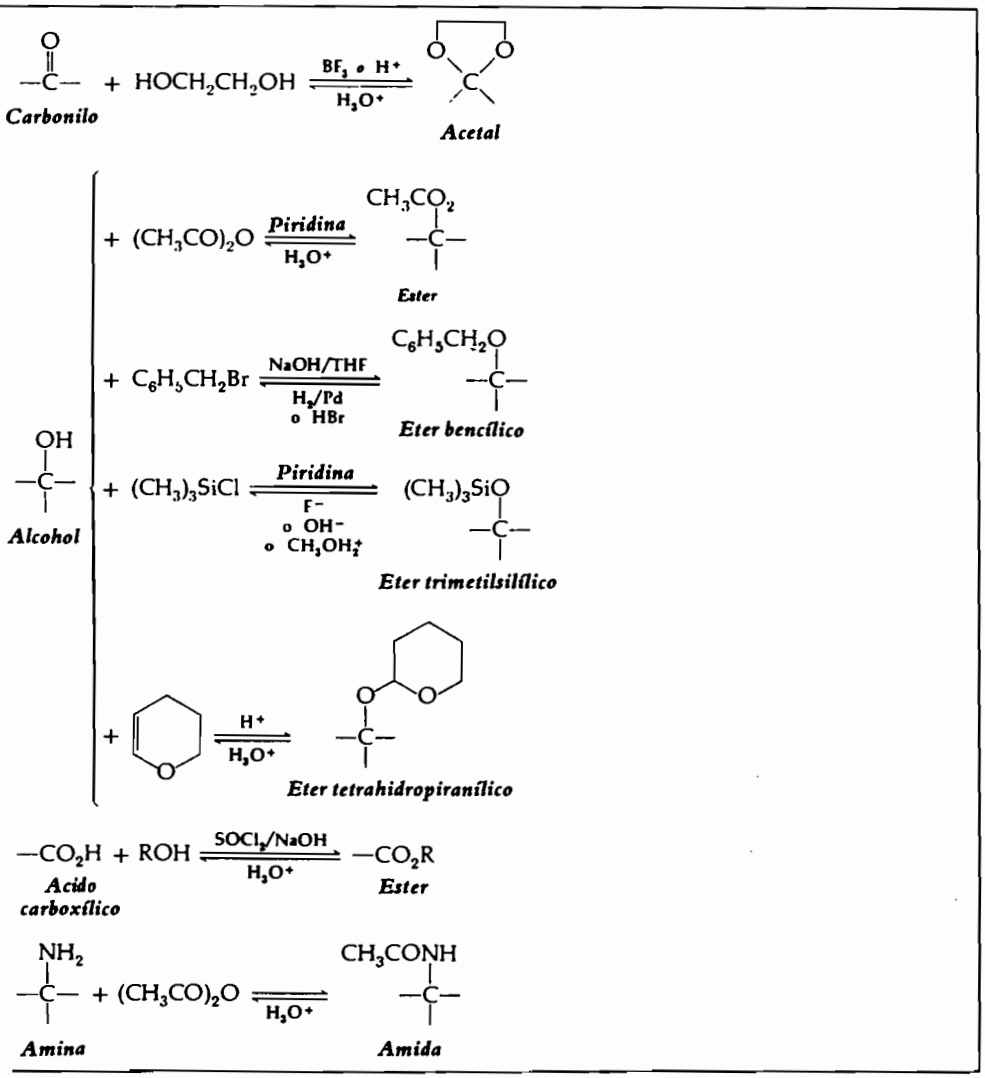
El grupo bencilo tiene un especial valor para la protección de alcoholes y ácidos carboxílicos. Los éteres y ésteres bencílicos se rompen por hidrogenólisis reductora, en condiciones que no afectan a otros éteres y ésteres.



PROBLEMA 14-15 **¿Podría utilizarse un grupo protector para conseguir las conversiones globales mostradas en las reacciones del problema 14-14 que usted decidió que no serían factibles tal como estaban escritas? Necesariamente estarán implicadas varias reacciones, incluyendo pasos de protección y desprotección.**

TABLA 14-4

Grupos protectores comunes y su eliminación.



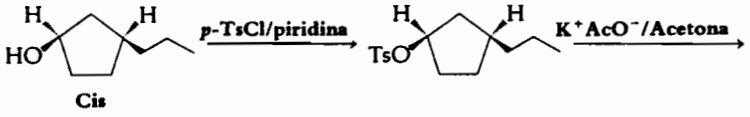
14-4 ESTEREOQUIMICA

Si una molécula objetivo posee n centros quirales, existirán 2^n estereoisómeros posibles de la misma (cap. 4). Todos ellos son posibles productos de síntesis excepto si se toma cuidado de asegurar la configuración correcta cada vez que se forma un centro quiral en la secuencia sintética. Incluso con pocos centros quirales, las mezclas de estereoisómeros pueden ser un serio problema. En tales secuencias, es muy importante utilizar reacciones de estereoespecificidad conocida.

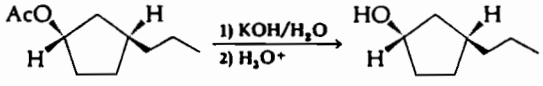
Excepto cuando se utiliza un producto de partida ópticamente activo, el producto final será racémico y debe resolverse. Muchas síntesis modernas parten de un estereoisómero de un producto de origen natural, como un terpeno, un hidrato de carbono o un aminoácido. El centro o centros quirales preexistentes en la molécula de partida puede aportar algún grado de control estereoquímico sobre los centros en formación.

Pueden introducirse centros adicionales de quiralidad por control cinético cuando un diastereómero se forma más rápidamente que el otro o por control termodinámico para dar el isómero más estable. Los procesos sintéticos más importantes que ofrecen control estereoquímico se hallan resumidos a continuación.

1 Las sustituciones nucleófilas (S_N2) transcurren con inversión de configuración. Con esa estereoquímica de reacción, un centro quiral puede convertirse en otro de configuración opuesta, o un diastereómero cis puede convertirse en un diastereómero trans.

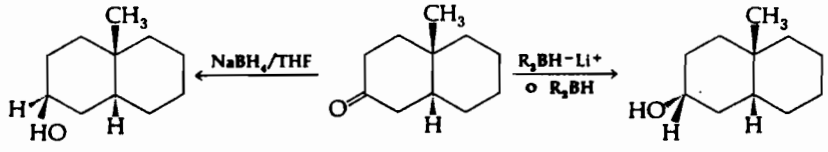


Cis



Trans

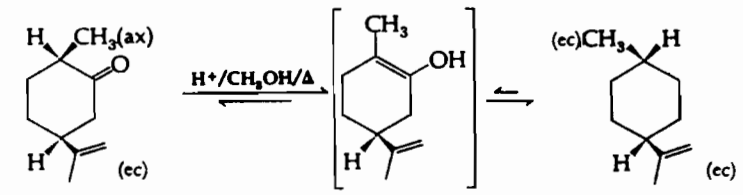
2 Las reducciones de ciclohexanonas conducen generalmente al isómero ecuatorial, más estable, cuando se llevan a cabo con borohidruro sódico o con hidruro de litio y aluminio. El isómero menos estable resulta favorecido utilizando boranos impedidos, dado que los reactivos voluminosos se aproximan preferentemente según la dirección ecuatorial, menos impedida.



Alcohol ecuatorial más estable

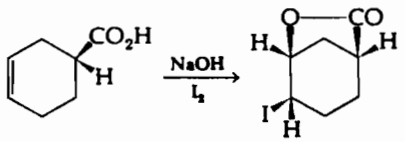
Alcohol axial menos estable

3 La equilibración de centros quirales origina el isómero más estable. Este proceso se lleva a cabo normalmente con derivados de la ciclohexanona en los que existe un centro quiral en α respecto al grupo carbonilo. La enolización promovida por ácido o base efectúa la equilibración. La isodihidrocarvona se convierte en dihidrocarvona, un componente del aroma de clavo, por calefacción con ácido o base. Obsérvese que los dos compuestos son diastereómeros, no enantiómeros; poseen por consiguiente diferentes valores de energía libre y sus rotaciones ópticas no son iguales y de signo opuesto.

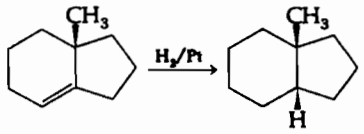


Isodihidrocarvona $[\alpha]_D = -23{,}7°$ **Enol** **Dihidrocarvona** $[\alpha]_D = -15{,}6°$

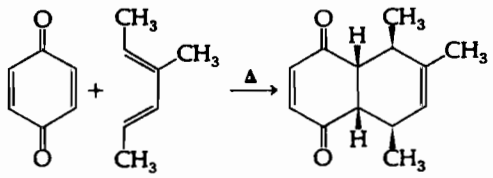
4 Las adiciones iónicas a dobles enlaces transcurren estereoespecíficamente mediante adición anti. En el caso de ciclohexenos, el producto se forma inicialmente en una conformación transdiaxial, si bien puede experimentar después un cambio conformacional hacia la forma trans-diecuatorial. La reacción de «yodolactonización» de ácidos insaturados se muestra aquí como ejemplo para el caso de un anillo de seis miembros.



5 Las hidrogenaciones catalíticas son adicionales *sin* y poseen normalmente una notable estereoespecificidad, produciéndose la adición por el lado menos impedido de la molécula. Cuando el doble enlace se encuentra en un anillo, la adición es normalmente *anti* respecto al sustituyente más voluminoso.

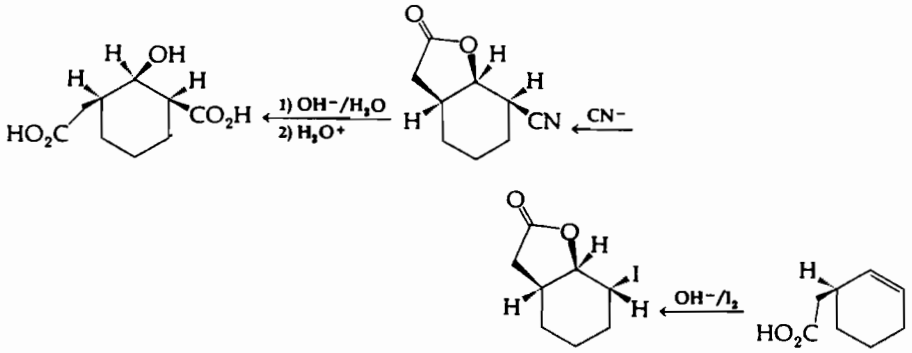


6 Las cicloadiciones tales como la reacción de Diels-Alder son adiciones *sin*, cuya estereoquímica viene controlada por el máximo solapamiento de los enlaces π que interaccionan. La reacción de Diels-Alder es una herramienta sintética muy potente, capaz de controlar la generación de hasta cuatro centros quirales de una vez.

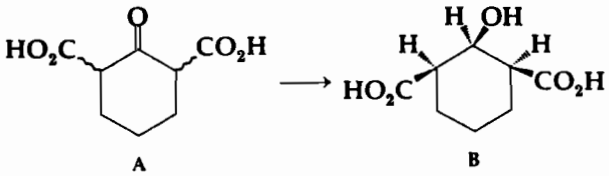


Cuando se examina una molécula objetivo, siempre es importante considerar cada centro quiral y su relación con todos los restantes, dado que son estas relaciones estereoquímicas quienes dictarán las posibilidades de control estereoquímico. Es importante ver qué centros se hallan en las configuraciones relativas más favorables o estables, dado que éstos pueden formarse por equilibración, mientras que los que se encuentran en las configuraciones menos estables deben crearse mediante reacciones estereoespecíficas en condiciones de control cinético.

El hidroxidiácido todo-cis que se muestra a continuación sirve para ilustrar este método. Esta configuración no es la más estable, ya que al menos un grupo, presumiblemente el hidroxilo, debe ser axial. Los sustituyentes CH_2CO_2H y OH son cis y podrían provenir de una secuencia que implicara la yodolactonización de un doble enlace. El sustituyente yodo en trans creado así podría ser luego desplazado con inversión por ion cianuro.



PROBLEMA 14-16 **Considere de qué manera podría sintetizarse el hidroxidiácido B a partir de una mezcla de estereoisómeros del 2-cetoderivado A**



14-5 APLICACIONES Y EJEMPLOS

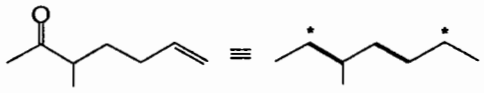
En esta sección examinaremos algunas síntesis. La primera es un problema enfocado de varias maneras con cierto detalle para mostrar cómo pueden visualizarse y explotarse características valiosas para el diseño sintético. Las otras son síntesis reales de productos naturales con comentarios sobre la estrategia en que se basa la ruta sintética elegida. En capítulos posteriores sobre productos naturales se considerarán otras síntesis que ilustran la estrategia sintética. Al examinar estas secuencias, intente ver si es el esqueleto o los grupos funcionales lo que dirige las elecciones, dónde y por qué se han utilizado grupos funcionales, qué productos de partida se seleccionaron y cómo atañe esto al número de enlaces a construir. En resumen, trate de reconstruir la línea de pensamiento que condujo a la elección de la ruta sintética.

A. 3-Metil-6-hepten-2-ona

Para diseñar una síntesis de la cetona objetivo 3-metil-6-hepten-2-ona (T)* a partir de sintones de menos de cuatro átomos de carbono, observamos el esqueleto y los grupos funcionales del compuesto en busca de orientación. El esqueleto

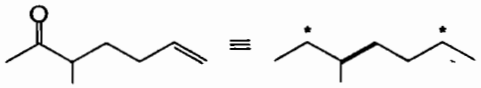
* Nota de los T.: La abreviatura (T) procede del original «target» = objetivo.

de 8 carbonos sólo puede dividirse de una manera en sintones de 3, 3 y 2 carbonos para construir el menor número de nuevos enlaces.



3-Metil-6-hepten-2-ona
(T)

Alternativamente, la molécula objetivo puede dividirse en dos mitades y cada sintón de cuatro carbonos crearse separadamente.



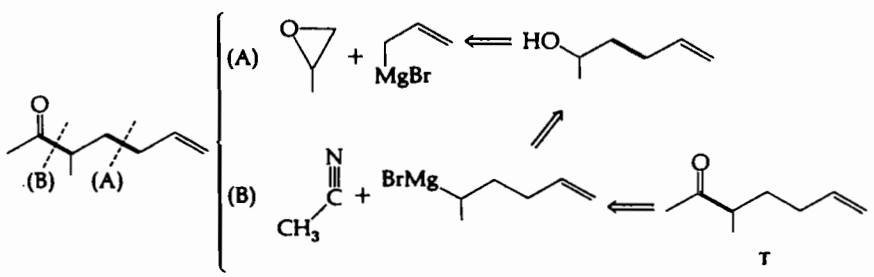
La idea de este segundo plan, denominado *síntesis convergente*, es que el rendimiento global es más favorable si pueden sintetizarse en paralelo dos mitades, uniéndolas al final de la síntesis.

PROBLEMA 14-17 **La preferencia por el modo convergente de unir sintones puede ilustrarse mediante dos planes, cada uno de cinco reacciones. Suponga que cada reacción transcurre con un rendimiento del 75 por 100 y que el producto de partida A posee un peso molecular mitad del objetivo T. ¿Cuánto A debe utilizarse en cada esquema para sintetizar 1 kg del compuesto objetivo?**

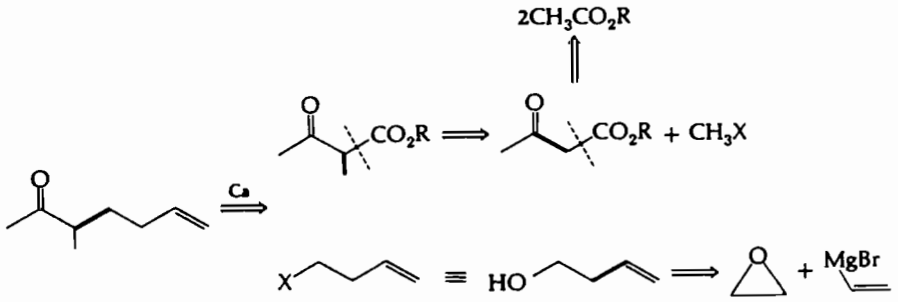
Convergente: A → B → C → T; D → E → F → T

Lineal: A → B → C → D → E → T

Inicialmente puede formarse cualquier enlace de la disección 3-3-2 siempre que quede un grupo funcional apropiado para la posterior formación del segundo enlace. Vemos que no existen grupos funcionales situados en la disección de enlace de la derecha (A). Por consiguiente, una reacción de construcción favorable será la que no deje ningún grupo funcional en el nuevo enlace, pero mantenga funcionalización en la posición de formación del segundo enlace. Una opción consiste en utilizar un epóxido de tres átomos de carbono como electrófilo en combinación con un nucleófilo de tres carbonos. El alcohol resultante puede convertirse en un nucleófilo que, al adicionarse a un electrófilo de dos carbonos, completa el esqueleto de la molécula objetivo.



Si tomamos la opción de la síntesis convergente, vemos que el nuevo enlace presenta una separación de tres con respecto al grupo carbonilo y que no existe funcionalización sobre este nuevo enlace. Una construcción *Ca* (tabla 14-1), una alquilación de enolato, constituye una elección apropiada.



Los precursores requeridos pueden prepararse a partir de sintones pequeños como se indica en las ecuaciones. Observe la utilización de un grupo éster fácilmente eliminable para asegurar la regioespecificidad en el paso clave de construcción.

PROBLEMA 14-18

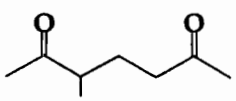
Al considerar los grupos funcionales de la cetona objetivo, razonábamos a partir de la separación entre los dos grupos. Otra posibilidad es considerar cada grupo por separado.

a Proyecte otra reacción de construcción que utilice un sintón que ya contenga el grupo carbonilo cetónico.

b Proyecte una disección de construcción considerando únicamente el doble enlace como lugar activo de construcción.

PROBLEMA 14-19

Otra ruta a la 3-metil-6-hepten-2-ona podría transcurrir mediante la reducción selectiva, seguida de deshidratación, de la 2,6-dicetona correspondiente.

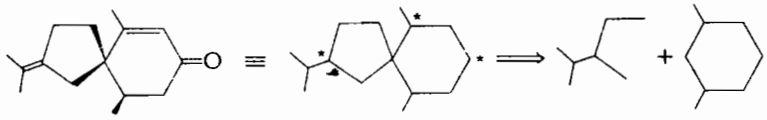


Considere cómo podría prepararse este compuesto con una separación de cinco. Evalúe la viabilidad de la secuencia sintética total.

B. β-Vetivona

El terpeno (sec. 11-5) β-vetivona es un constituyente del aceite de vetiver, una esencia utilizada en la industria de los perfumes. Su estructura fue deducida inicialmente de forma incorrecta, y fue precisa una síntesis para comprobar la estructura correcta. La síntesis de Stork mostrada en la figura 14-4 no fue la

primera, pero ilustra perfectamente algunos de los principios sintéticos comentados en este capítulo. Un examen revela que el esqueleto de la molécula objetivo puede disectarse en dos mitades casi iguales abriendo el anillo de cinco miembros.



β-Vetivona

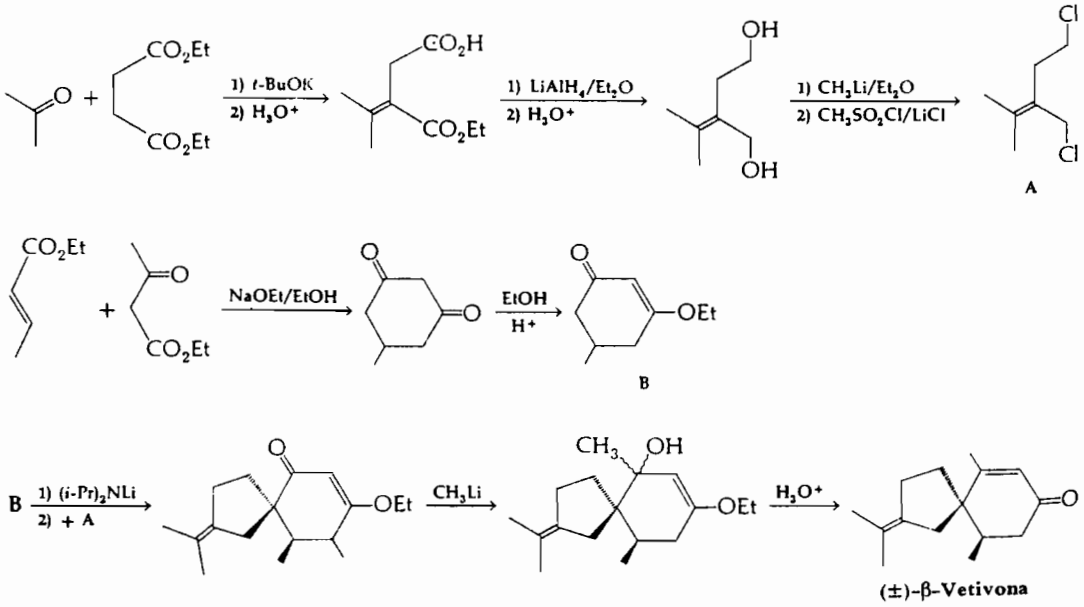
A B
Esqueletos de los sintones principales

Los dos enlaces requeridos para la construcción clave representan una anelación (4 + 1) (tabla 14-3). Una doble alquilación en α respecto a una cetona puede realizar este proceso de anelación. La activación necesaria es efectuada por una cetona adyacente, la cual, a través de una posterior construcción tipo Grignard (*Ab*), aporta el sustituyente metilo y el doble enlace. De esta manera, quedan claramente definidos los dos sintones principales. Cada sintón debe ser elaborado por separado para que la síntesis sea convergente (fig. 14-4).

El sintón **A** precisa de dos carbonos primarios con grupos salientes para efectuar la anelación por doble alquilación. Una ulterior disección de **A** en un sintón de tres carbonos y uno de cuatro indica la construcción del doble enlace. Una construcción *Cb* introduciría el doble enlace en una posición adyacente a un grupo carbonilo (separación=3), el cual podría convertirse en un halogenuro. De hecho, el succinato de dietilo, fácilmente asequible, suministró el grupo activante requerido y una posterior alteración de grupos funcionales condujo a ambos cloruros terminales.

FIGURA 14-4

Síntesis de la β-Vetivona.



Para el sintón **B**, resulta deseable una estructura de β-dicetona para poseer un grupo carbonilo cetónico en la molécula objetivo final y otro en la posición requerida para dirigir la anelación (4 + 1). Uno de los grupos carbonilo se protege primero en forma de un éter enólico, estable frente a las bases. La dicetona tiene una separación de 3 ó 5, que se traduce en una adición de Michael (*Ce*) y una ciclación de Claisen (*Cc*) sucesivas.

Los dos sintones pueden unirse ahora formando el enolato de **B** y añadiendo **A**. La regioquímica está controlada por el hecho de que la alquilación inicial transcurre más rápidamente con el cloruro alílico, más reactivo. El diisopropilamiduro de litio forma entonces el anión enolato de este producto y también se sustituye el cloruro restante, menos reactivo. En este punto, se ejerce control estereoquímico, ya que esta alquilación tendrá lugar preferentemente desde el lado opuesto al que ocupa el metilo adyacente para minimizar el impedimento estérico. El último paso es una alteración de los grupos funcionales requeridos para la construcción, es decir, una «desprotección» del grupo carbonilo final y deshidratación a su doble enlace conjugado

PROBLEMA 14-20

En la síntesis de la β-vetivona (fig. 14-4):

a No se especifica la configuración del aducto con metil-litio. Comente por qué.

b La condensación aldólica inicial, denominada *condensación de Stobbe*, deja un grupo carboxilo en forma de ácido libre en vez de dejarlo como éster. Indique un mecanismo que explique el porqué de este hecho.

c La construcción del sintón B implica una anelación (3 + 3). Muestre la analogía con la anelación correspondiente de la tabla 14-3 y el mecanismo operante.

d La conversión de la β-dicetona en su éter enólico es una útil herramienta sintética para la protección selectiva de un grupo cetónico. ¿Cuál es el mecanismo?

e La desprotección del éter enólico al final de la secuencia es un útil recurso para liberar una cetona insaturada protegida. ¿Cuál es el mecanismo?

f La sustitución de —OH por —Cl en la síntesis de A ilustra un típico problema práctico encontrado habitualmente en síntesis. El tratamiento del diol con $SOCl_2$ (cloruro de tionilo) condujo a un éter cíclico ($C_7H_{12}O$), y no al dicloruro. Explique por qué ocurrió esto y por qué el procedimiento utilizado permitió solucionar el problema.

C. Síntesis de esteroides

Los esteroides (sec. 17-2) han constituido durante las últimas tres décadas un desafío sintético importante. La síntesis de Johnson de la epiandrosterona es ilustrativa (fig. 14-5). Dos pasos sucesivos de anelación de Robinson sobre un producto de partida derivado del naftaleno proporcionan el esqueleto de cuatro anillos. En cada caso, el paso de adición conjugada transcurre en la posición α que forma el enolato de cetona más favorable. Al final, uno de los anillos debe contraerse de seis a cinco miembros por fragmentación y reconstrucción. La

reducción con metal, que permite la modificación del anillo aromático, introduce también cinco centros quirales. En cada caso, se origina la configuración más estable de anillos en conformación silla con unión trans. La introducción de la cadena lateral furánica cumple dos finalidades, controla la regioespecificidad de la metilación de la cetona y regenera después el doble enlace que mediante ozonólisis permitirá la fragmentación del anillo de seis miembros. Los grupos funcionales necesarios para volver a ciclar el sistema a un anillo de cinco miembros se forman en esta última reacción.

PROBLEMA 14-21

En la síntesis de la epiandrosterona (fig. 14-5):

a Identifique sobre la estructura de la molécula objetivo todos los enlaces carbono-carbono construidos y fragmentados.

b Identifique todas las semirreacciones utilizadas en la construcción, tal como se hace en la tabla 14-1.

c La reducción con litio conduce también a un segundo producto, minoritario e isómero del principal. Escriba su fórmula estructural.

d ¿Qué otro producto se forma en la ozonólisis?

e Escriba mecanismos para los dos últimos pasos (CH_3O^- y H_3O^+/Δ).

Una síntesis muy económica desarrollada para la preparación industrial de la estrona utiliza un derivado del naftaleno como fuente de los anillos **A** y **B** del esteroide. Otro sintón se prepara independientemente para actuar como el anillo de cinco miembros **D** en un esquema convergente, y a continuación se unen los dos sintones mediante tres reacciones de construcción sucesivas, tal como se indica en la figura 14-6. La primera es una simple adición de Grignard; la segunda es una sustitución alílica y la tercera es una ciclación catalizada por ácido. La tercera reacción implica una isomerización del doble enlace hacia el interior del anillo seguida por su reacción intramolecular con el carbonilo, una reacción que sería del tipo *Fb* en la tabla 14-1.

La reducción constituye un interesante ejemplo del uso de control cinético y estereoquímico en una reacción. La hidrogenación tiene lugar selectivamente en el doble enlace menos impedido. El hidrógeno también se acerca más rápidamente a la molécula desde el lado opuesto al metilo angular para dar el estereoisómero menos estable.

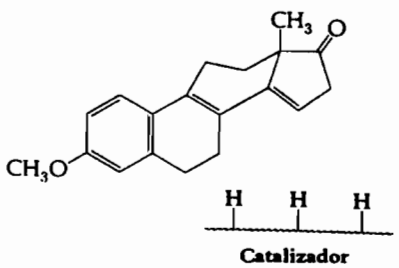


FIGURA 14-5

Síntesis de la epiandrosterona.

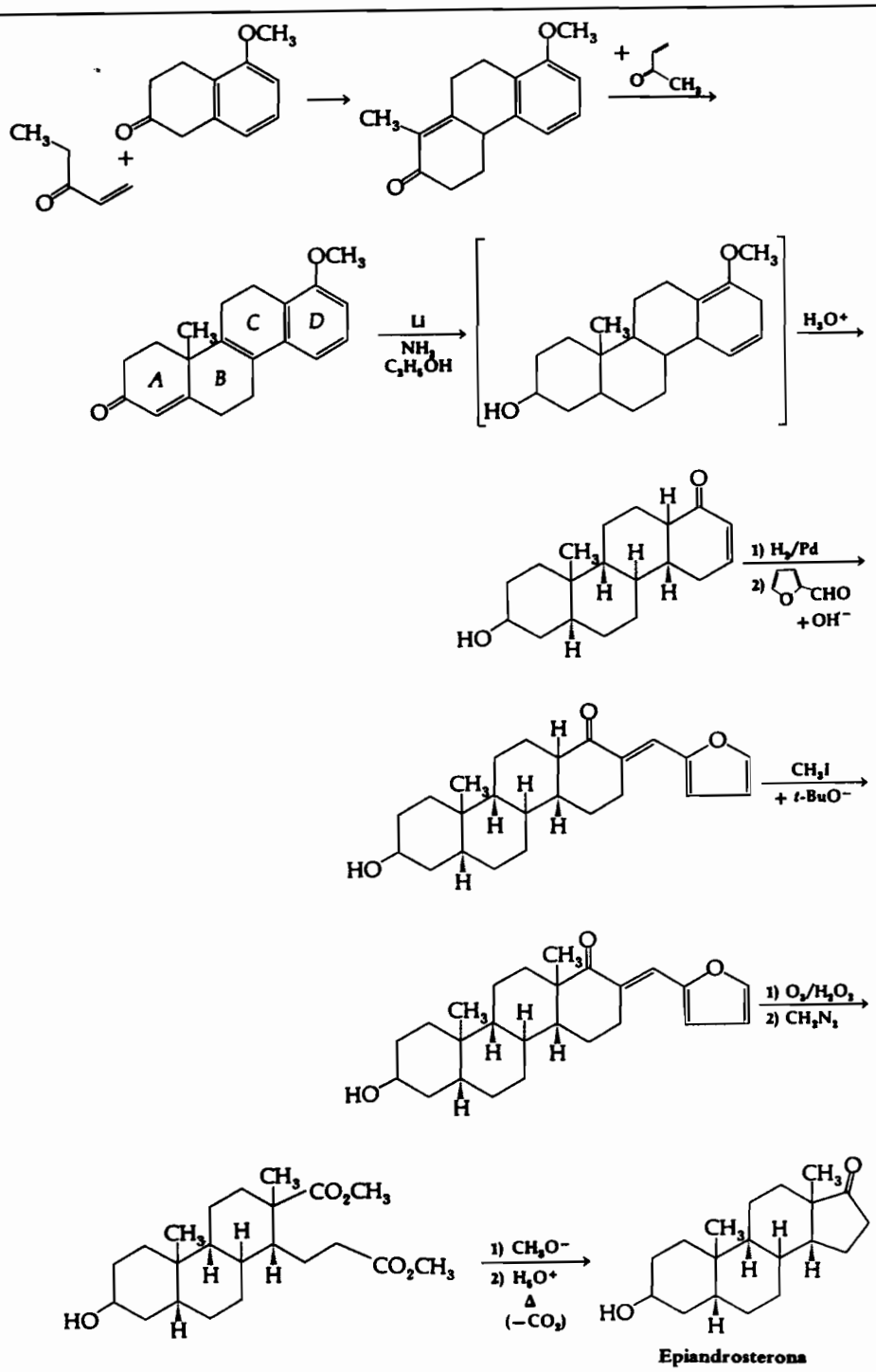
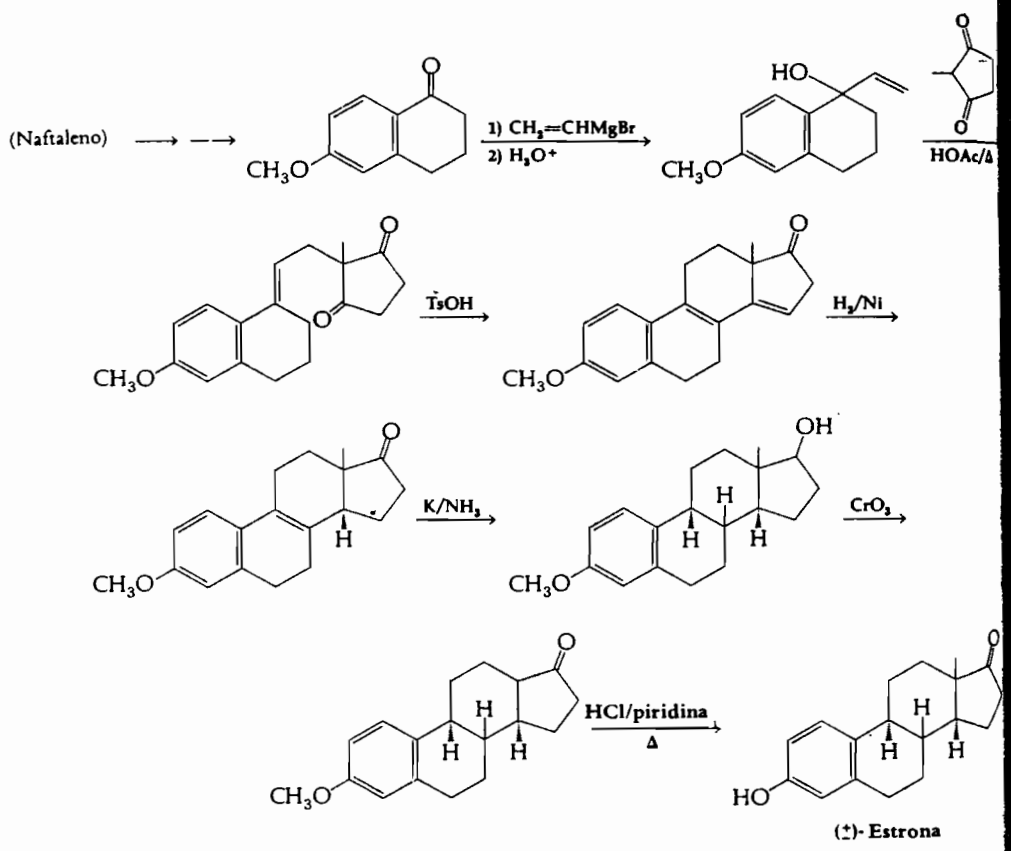


FIGURA 14-6

Síntesis de la estrona.



Ei potasio metálico en amoniaco líquido, una reducción con metal que se disuelve (sec. 18-3*D*), reduce el doble enlace restante y el grupo carbonilo para dar el producto de reducción más estable. La alteración de grupos funcionales completa la síntesis.

PROBLEMA 14-22

En la síntesis de la estrona (fig. 14-6):

a Idee una síntesis del sintón del anillo *D* utilizando 1-penten-3-ona.

b El primer intermedio, un alcohol alílico, puede deshidratarse. Intente idear una síntesis de la estrona utilizando el producto deshidratado en una reacción de Diels-Alder. ¿Qué problemas de regioespecificidad y estereoespecificidad podrían presentarse?

c Algunos esteroides poseen una cetona insaturada en el anillo *A*. ¿Podría alterarse funcionalmente el éter metílico de la estrona para obtener uno de ellos?

d Tanto la estrona sintética como la β-vetivona de la figura 14-4 son racémicas. ¿Podría idear un método para resolverlas, o para resolver alguno de sus intermedios sintéticos, a fin de obtener los productos naturales ópticamente activos?

e Sugiera un mecanismo para el paso que implica la adición de la 2-metil-1,3-ciclopentanodiona.

D. Vitamina A

La estructura de la vitamina A ha atraído mucho interés sintético no sólo por el desafío intrínseco que representa, sino también por su importancia en la nutrición. La secuencia mostrada en la figura 14-7 es una de las varias desarrolladas por Hoffmann-LaRoche para la síntesis comercial del compuesto. Aquí, el producto de partida es un terpeno fácilmente asequible, el citral, que se convierte en β-yonona para suministrar el extremo cíclico de la molécula objetivo. Los otros sintones son moléculas pequeñas y comunes ensambladas de forma convergente.

El esqueleto completo, una vez ensamblado, requiere una cierta alteración funcional. La hidrogenación del triple enlace conduce a un doble enlace *Z* (cis) que se isomeriza en la deshidratación, a través de un carbocatión alílico, al isómero *E* (trans), más estable. El grupo hidroxilo primario se protege por acetilación antes de la deshidratación del alcohol alílico secundario. La desprotección se efectúa mediante una reducción con hidruro para evitar reacciones secundarias de los dobles enlaces, una vez se ha alcanzado el producto final.

PROBLEMA 14-23 **En la síntesis de la vitamina A (Fig. 14-7):**

a Identifique las semirreacciones de construcción, prestando especial atención a las que no figuran en la tabla 14-1.

b ¿Cuál es la reacción con C_6H_5MgBr?

c Sugiera un mecanismo para la deshidratación del alcohol alílico.

d ¿Por qué el anhídrido acético forma sólo un monoacetato?

14-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

14-24 Las siguientes reacciones fueron planeadas para su utilización en ciertas síntesis. ¿Piensa usted que funcionarán como está escrito? En caso contrario, ¿podría usted modificarlas de manera que se obtuviera el producto propuesto?

a $CH_3COCH_2CH_3 + C_6H_5CHO \xrightarrow{^-OH} CH_3COC(CH_3)=CHC_6H_5$

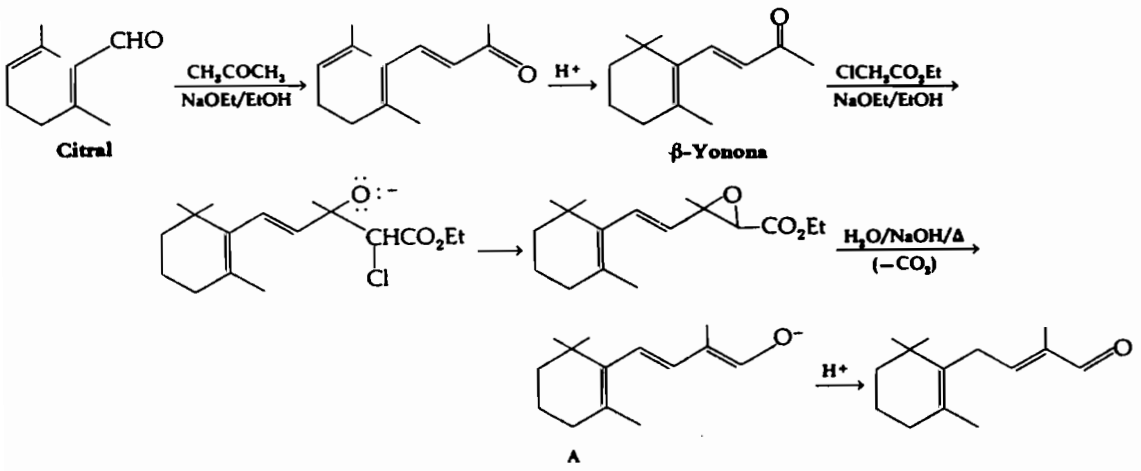
b Ciclopentanona + CH_3I/MeO^- → 2-metilciclopentanona

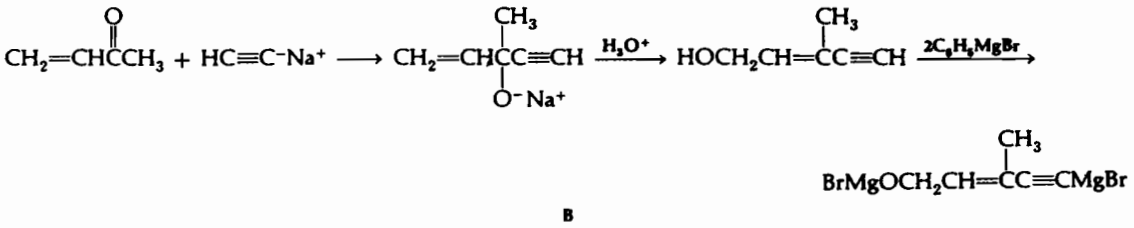
c $C_6H_5COCH(CH_3)_2 + (CH_3)_2CHI \xrightarrow[THF]{LDA} C_6H_5COC(CH_3)_2CH(CH_3)_2$

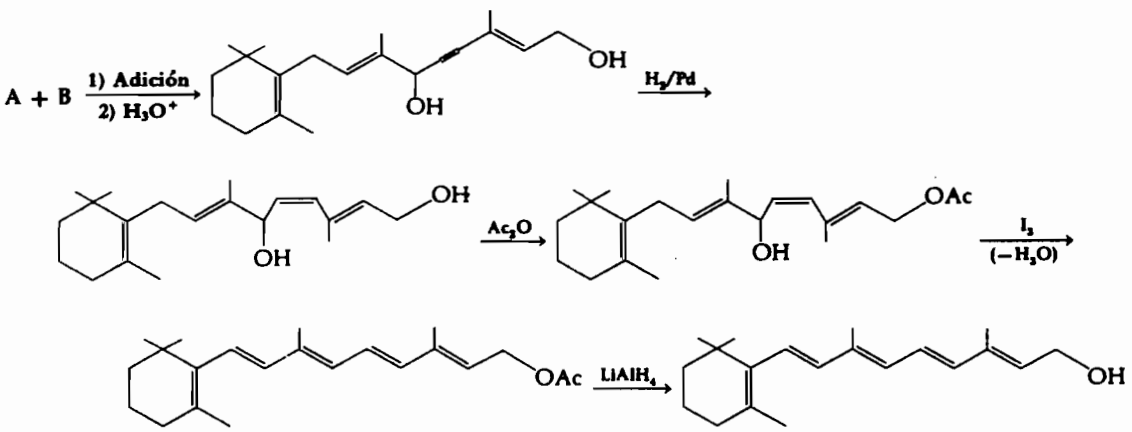
d $C_6H_5COCH(CH_3)_2 + C_6H_5CO_2CH_3 \xrightarrow{^-OCH_3} C_6H_5COC(CH_3)_2COC_6H_5$

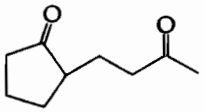
FIGURA 14-7

Síntesis de la Vitamina A.

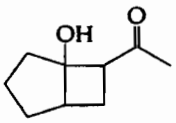






e Ciclopentanona + LDA/THF + $CH_2{=}CHCOCH_3 \longrightarrow$ 

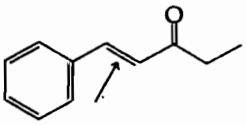
A

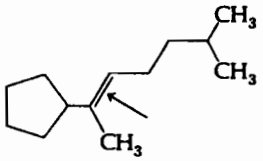
f A del apartado *e* $^-OH \longrightarrow$ 

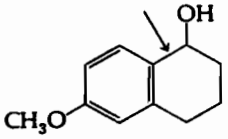
g $CH_3CO_2CH_3 + CH_3CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{^-OCH_3} CH_3COCHCO_2CH_3$ (CH$_3$ sobre el CH)

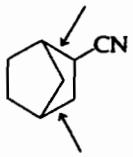
14-25 Los grupos funcionales presentes en cada uno de los siguientes compuestos pueden controlar la formación de los enlaces marcados con una flecha. Escriba las ecuaciones químicas para las reacciones de construcción apropiadas.

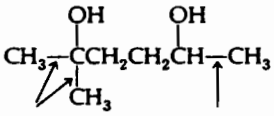
a $CH_3CH_2COCHCO_2CH_3$ (CH$_3$ sobre el CH)

b 

c 

d 

e 

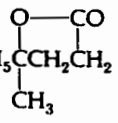
f 

14-26 Comente cuáles de las siguientes reacciones sintéticas propuestas es probable que transcurran con éxito. En los casos negativos, intente diseñar una ruta alternativa para convertir el producto de partida dado en el correspondiente producto de reacción.

a $CH_3COCH_2CH_2CHO \xrightarrow{NaBH_4} CH_3CHOHCH_2CH_2CHO$

b $CH_3O_2C(CH_2)_4CO_2CH_3 + CH_3CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{^-OCH_3} CH_3O_2C(CH_2)_3CHCOCH_2CH_3$ (CO_2CH_3 sobre el CH)

c $ClCH_2CHCH_2CH_2Cl + NaOH \longrightarrow HOCH_2CHCH_2CH_2OH$ (OH sobre el CH en ambos)

d $CH_3COCH_2CH_2CO_2H + C_6H_5MgBr \longrightarrow$ 

e $CH_2{=}CHCH_2CH_2CN \xrightarrow{H_2/Pd} CH_2{=}CHCH_2CH_2CH_2NH_2$

14-27 Indique una operación, de uno o más pasos, para llevar a cabo cada una de las siguientes conversiones generales y de interés sintético.

a $R_2CO \longrightarrow R_2C(OH)CH_2CO_2CH_3$

b $ROH \longrightarrow RCH_2OH$

c $RCHO \longrightarrow RCH_2CHO$

d $ROH \longrightarrow RCH_2CH_2OH$

e $ArBr \longrightarrow ArCH_2CO_2H$

f $ROH \longrightarrow RCH_2CH_2CH_2OH$

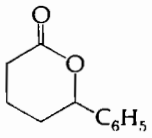
g $RCOCH_3 \longrightarrow RCOCH_2CH_2CO_2H$

h $RCH_2OH \longrightarrow RCH_2CH_2NH_2$

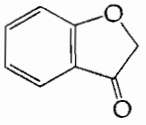
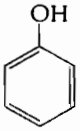
i $R_2CHOH \longrightarrow R_2C{=}CHCH_3$

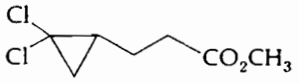
j $RCO_2H \longrightarrow RCH_2N(CH_3)_2$

14-28 Disecte la lactona que se muestra a continuación en sintones de tres o menos átomos de carbono y un anillo bencénico, y desarrolle luego un esquema sintético para su construcción.

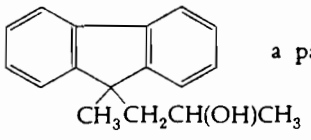
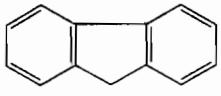


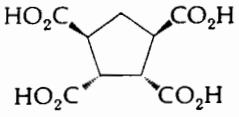
14-29 Desarrolle una síntesis para cada uno de los siguientes compuestos desde el producto de partida indicado y cualquier otro reactivo orgánico o inorgánico preciso.

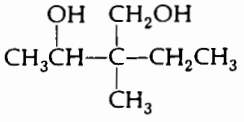
a  a partir de 

b  a partir de precursores de dos carbonos

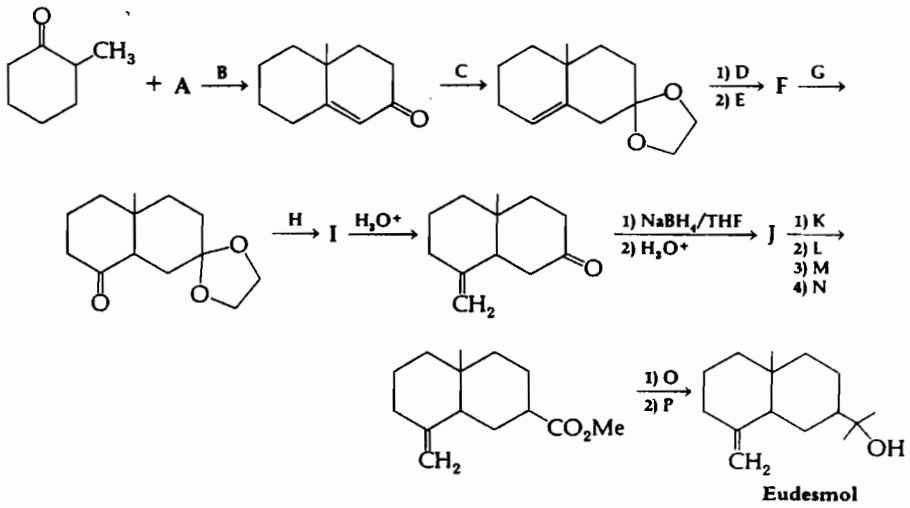
c $(CH_3)_3CCCH(CH_3)_2$ a partir de precursores de tres carbonos

d  a partir de 

e  a partir de 

f  a partir de $CH_3CO_2CH_3$

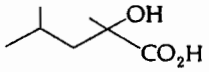
14-30 En la siguiente síntesis del eudesmol, rellene los espacios destinados a los intermedios y reactivos que faltan.



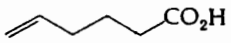
Eudesmol

14-31 Desarrolle rutas sintéticas hacia cada uno de los siguientes compuestos. Utilice un producto de partida de no más de tres carbonos y/o benceno.

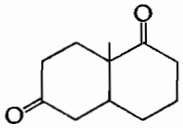
a



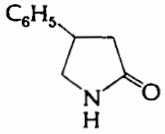
b



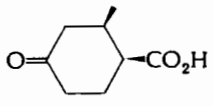
c



d

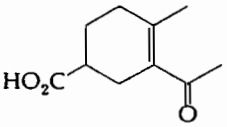


e

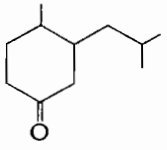


f 2,2,4-Trimetilpentano, el isooctano de los índices de octano de la gasolina

g



h



i $(C_2H_5)_2CHCH(CH_3)CH(OH)C_6H_5$

15 CARBOHIDRATOS Y NUCLEOSIDOS

15-1 CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS CARBOHIDRATOS
A. Nomenclatura y estereoquímica de los monosacáridos. B. Carbohidratos comunes. C. Agentes edulcorantes.

15-2 QUIMICA DE LOS MONOSACARIDOS
A. Estructuras cíclicas. B. Representaciones de Haworth y representaciones conformacionales. C. Oxidación. D. Determinación del tamaño del anillo. E. Correlaciones estructurales. F. Síntesis. G. Glicósidos.

15-3 OLIGOSACARIDOS Y POLISACARIDOS
A. Sacarosa. B. Otros oligosacáridos. C. Almidón. D. Celulosa. E. Otros polisacáridos.

15-4 NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS
A. Estructura de los nucleósidos. B. Química de los nucleósidos. C. Nucleótidos.

15-5 LUZ SOLAR, CARBOHIDRATOS Y ENERGIA
A. Fotosíntesis. B. Glicólisis y energía metabólica.

15-6 RESUMEN

15-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS.

Los carbohidratos constituyen uno de los grupos más importantes de sustancias orgánicas de origen natural. Se encuentran en todas las partes del material celular, tanto en forma de componentes estructurales como funcionales. El peso seco de las plantas consta normalmente de un 50 a un 80 por 100 del carbohidrato polimérico celulosa, conjuntamente con materiales estructurales relacionados. El esqueleto estructural de los ácidos nucleicos ARN y ADN, así como los azúcares que constituyen el almacén de la energía solar obtenida mediante la fotosíntesis, son carbohidratos.

El aislamiento, purificación y modificación de los carbohidratos son la base de muchas industrias importantes. La madera es un material estructural importante en una gran parte del mundo, y transformada químicamente en pulpa, se convierte en la fuente del papel. Los azúcares y almidones derivados de materiales de origen vegetal desempeñan un papel importante en la nutrición y en la industria alimentaria.

Los carbohidratos serán la base de nuestra primera consideración detallada de la química de las moléculas orgánicas polifuncionales. Se pondrá énfasis principalmente en los azúcares, ya que la química de estos importantes carbohidratos ha sido explorada con detalle. Los nucleósidos y los nucleótidos relacionados con ellos se tratarán como derivados especiales de los carbohidratos. Veremos que las reacciones de los productos naturales complejos son sólo extensiones de la química de las moléculas orgánicas simples.

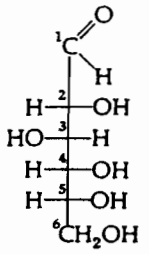
15-1 CARACTERISTICAS Y PROPIEDADES DE LOS CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos se definen como compuestos de fórmula molecular $C_m(H_2O)_n$. Sin embargo, el término «carbohidrato» se utiliza normalmente en un sentido más limitado para designar polihidroxialdehídos y polihidroxicetonas y sus derivados. Los azúcares, también conocidos como *sacáridos*, se tratan normalmente como los carbohidratos típicos. Los *monosacáridos* son carbohidratos que poseen en general de tres a nueve átomos de carbono. La conexión de dos o más monosacáridos mediante puentes de oxígeno conduce a *oligosacáridos* (normalmente 2-10 unidades de monosacáridos) y a *polisacáridos*.

A. Nomenclatura y estereoquímica de los monosacáridos

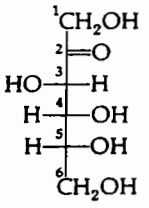
En el campo de la química de los carbohidratos se ha desarrollado un sistema propio de nomenclatura, dado que el sistema IUPAC conduce a nombres más bien largos y poco apropiados. A causa de la naturaleza especializada de la nomenclatura de los carbohidratos, no se intentará desarrollar el sistema en detalle. Nuestro método consistirá en introducir los nombres comunes y sistemáticos a medida que vayan siendo necesarios para la discusión de la química de los

carbohidratos concretos. Consideremos, por ejemplo, el monosacárido de gran importancia D-glucosa (denominado a veces *dextrosa*).



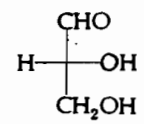
D-(+)-Glucosa

La glucosa es un azúcar de *seis carbonos* y, por consiguiente, es designado como una *hexosa*. Los carbohidratos de cinco carbonos se conocen como *pentosas*; los carbohidratos de siete carbonos como *heptosas*, y así sucesivamente. El hecho de que el grupo carbonilo sea aldehídico se indica clasificando la glucosa como una *aldohexosa*. El cetoazúcar isómero D-fructosa (denominado a veces *levulosa*) se clasifica como una *cetohexosa*. Las cetosas se nombran también utilizando el sufijo *-ulosa*. La fructosa es una *hexulosa*.

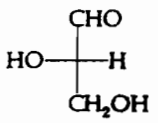


D-(−)-Fructosa

Las fórmulas de proyección de Fischer (sec. 4–4G) son una forma común de representación de moléculas de monosacáridos. Las proyecciones se dibujan normalmente con una cadena carbonada vertical y el grupo carbonilo lo más próximo posible al extremo superior. Los carbohidratos se clasifican como D o L según la configuración del *átomo de carbono asimétrico de numeración más alta* (el átomo de carbono asimétrico situado en la posición más baja de la fórmula de Fischer vertical). Las moléculas que poseen la misma configuración que el D-gliceraldehído en el átomo de carbono asimétrico de numeración más alta son D-monosacáridos. Los que están relacionados con el L-gliceraldehído son L-monosacáridos. Las denominaciones D y L no guardan ninguna relación particular con los signos (+) o (−) de la rotación óptica.



D-(+)-Gliceraldehído



L-(−)-Gliceraldehído

La presencia de muchos centros quirales (sec. 4-4) en las moléculas de los carbohidratos da origen a numerosos estereoisómeros potenciales. Las aldohexosas con cuatro átomos de carbono quirales pueden existir en forma de dieciséis (2^4) isómeros. La figura 15-1 muestra la relación entre el D-gliceraldehído y las aldosas desde C_4 hasta C_6.

PROBLEMA 15-1 | **Dibuje fórmulas de proyección de Fischer para todas las D-2-cetohexosas.**

PROBLEMA 15-2 | **Construya los nombres IUPAC, con las designaciones configuracionales (*R*) y (*S*), para la D-glucosa y la L-glucosa.**

B. Carbohidratos comunes

La D-glucosa es el monosacárido más común, y bien pudiera ser el compuesto orgánico más abundante de la naturaleza. Se encuentra libre en la sangre (azúcar sanguíneo) y en otros numerosos fluidos corporales, así como en los jugos de las plantas (azúcar de uva), y es el componente principal de muchos oligosacáridos y polisacáridos. Es metabolizada directamente por el organismo (sec. 15-5*B*).

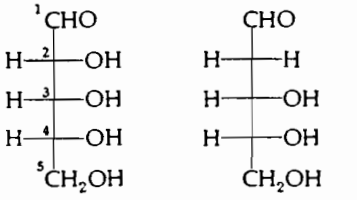
La glucosa se obtiene comercialmente por hidrólisis del almidón (sec. 15-3*C*) seguida de cristalización a partir de una disolución acuosa. El filtrado residual, conocido como melazas, consta de cerca de un 65 por 100 de D-glucosa y un 35 por 100 de disacáridos y otros oligosacáridos.

El monosacárido isómero D-fructosa es un componente de jugos de frutas y de la miel. Se encuentra normalmente acompañada de D-glucosa y sacarosa. Una mezcla de D-fructosa y D-glucosa se denomina *azúcar invertido*. La D-fructosa se convierte fácilmente en D-glucosa en el cuerpo.

La *sacarosa*, el azúcar de mesa común, es un disacárido compuesto de los dos monosacáridos, D-glucosa y D-fructosa, enlazados. Se obtiene de la remolacha azucarera y de la caña de azúcar, y es uno de los principales productos orgánicos industriales. El filtrado del que se ha cristalizado la sacarosa se recupera en último término en forma de melazas oscuras.

La *lactosa* (azúcar de la leche) es un disacárido que se encuentra en la leche de los mamíferos. Está compuesto de D-galactosa y D-glucosa. La lactosa se obtiene normalmente a partir del suero, un subproducto de la manufactura del queso.

La D-*ribosa* y la 2-*desoxi*-D-*ribosa* son los carbohidratos constituyentes de los ácidos nucleicos (sec. 16-3*D*) de todas las plantas y animales. En el compuesto desoxi un átomo de hidrógeno ha reemplazado el grupo hidroxilo del átomo de carbono número dos.



D-Ribosa 2-Desoxi-D-ribosa

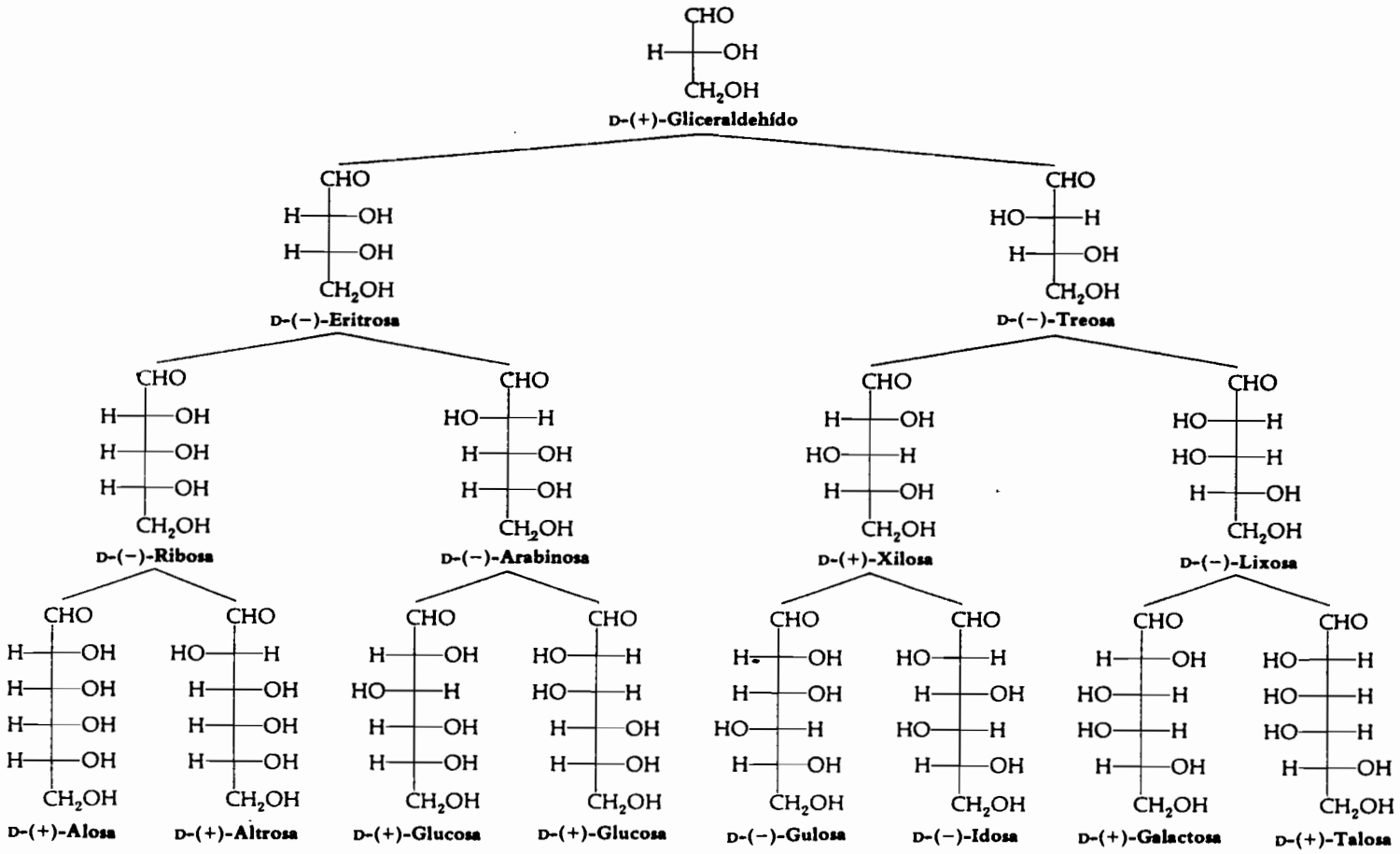
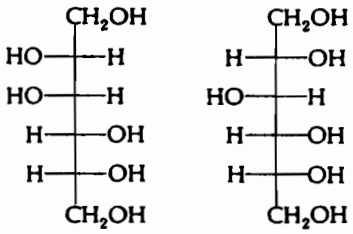


FIGURA 15-1

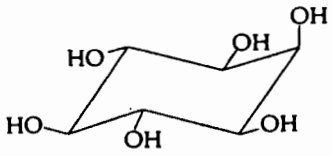
Las D-aldosas.

Los polialcoholes obtenidos por reducción de los grupos carbonilo de los monosacáridos a grupos hidroxilo se conocen como *alditoles*. Los alditoles D-manitol (relacionado con la D-manosa) y D-glucitol (relacionado con la D-glucosa, pero denominado a menudo sorbitol) se utilizan comercialmente como agentes humectantes y edulcorantes.



D-Manitol **D-Glucitol** (Sorbitol)

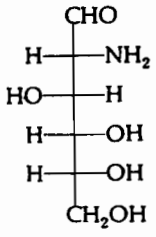
Los *inositoles* son 1,2,3,4,5,6-hexahidroxicilohexanos. Son los miembros más importantes de una clase de polihidroxicarbociclos conocidos como ciclitoles que son de interés como unidades estructurales en antibióticos potenciales. Los inositoles constituyen un modelo de la estructura cíclica de los monosacáridos (sección 15-2*A*). El *mio*-inositol, el inositol más abundante en la naturaleza, se encuentra tanto libre como combinado en los tejidos de casi todas las especies de seres vivos.



***mio*-Inositol**

PROBLEMA 15-3 **Hay nueve estereoisómeros potenciales del inositol. Dibuje todos los isómeros (en conformaciones silla) e indique cuáles son meso y cuáles existen en forma *dl*.**

El aminoazúcar *glucosamina* (2-amino-2-desoxi-D-glucosa) se encuentra en la mucina, una glicoproteína constituyente de la saliva. La forma polimérica de la glucosamina conocida como *quitina* (sec. 15-3*E*) es un componente importante del exoesqueleto (caparazón) de muchos insectos.



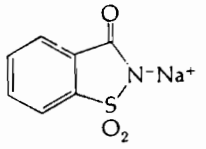
Glucosamina

C. Agentes edulcorantes

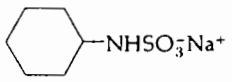
Los agentes edulcorantes naturales tales como la miel y los jugos de frutas se han utilizado desde tiempo antiguo. El cultivo de la caña de azúcar parece haberse iniciado hace cerca de 3.000 años, pero hasta el siglo dieciséis no se construyeron refinerías para el aislamiento en gran escala del azúcar de caña (sacarosa).

El dulzor es una medida más bien subjetiva del fenómeno del gusto. No obstante, se ha desarrollado una escala de dulzor para comparar los agentes edulcorantes con la sacarosa como referencia (tabla 15-1). Los dos monosacáridos de los que se compone la sacarosa, D-frutosa y D-glucosa, son respectivamente más y menos dulces que la sacarosa. Una mezcla de D-fructosa y D-glucosa (azúcar invertido) es más dulce que la sacarosa. La miel contiene un porcentaje significativo de azúcar invertido resultante de la hidrólisis de la sacarosa por la enzima invertasa (sacarasa). Se conocen muchos otros agentes edulcorantes que cubren un margen muy amplio de dulzor. Algunos poseen las características estructurales de los monosacáridos, pero otros son muy diferentes.

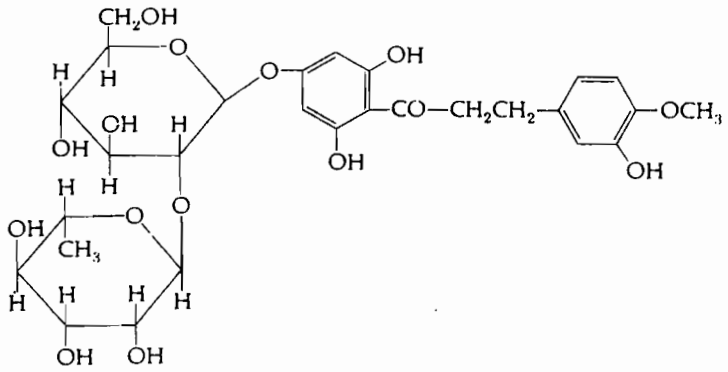
Los agentes edulcorantes sintéticos se han desarrollado para eliminar la aportación calórica propia de los carbohidratos. Cuando el material es muy dulce, las cantidades requeridas y los costos correspondientes se reducen. La *sacarina* y el *ciclamato sódico* fueron los edulcorantes artificiales más ampliamente utilizados hasta que fueron prohibidos como posibles procarcinógenos (sec. 13-8*D*). En aquel momento, el edulcorante artificial más prometedor en desarrollo era la neohesperidil-dihidrocalcona, un derivado producido a partir de los componentes amargos de la piel de pomelo.



Sacarina



Ciclamato sódico



Neohesperidil-dihidrocalcona

La fisiología del gusto parece ser un fenómeno complejo aún no comprendido. La sensación de dulzor se cree que obedece a la interacción entre moléculas del

TABLA 15-1

Dulzor relativo.

Compuesto	Dulzor relativo
Lactosa	0,2
Rafinosa	0,2
D-Galactosa	0,3
Maltosa	0,3
D-Xilosa	0,4
Glicerol	0,5
D-Glucosa	0,7
Sacarosa	1,0 (patrón)
D-Fructosa	1,7
Ciclamato	30
Sacarina sódica	500
Neohesperidil dihidrocalcona	1.000
5-Nitro-2-propoxianilina	4.000

agente edulcorante y puntos receptores de la lengua. El proceso es rápido y reversible, no existiendo pruebas de que implique reacción química alguna. Se cree que una ordenación espacial específica entre un protón ácido (un hidrógeno hidroxílico) y una base de Lewis (un átomo de oxígeno) justifica el dulzor de los azúcares comunes.

15-2 QUIMICA DE LOS MONOSACARIDOS

El temprano interés por los azúcares suministró una extensa área para la investigación química que llegó a ser muy activa en el siglo diecinueve. El pionero en la química de los carbohidratos fue Emil Fischer, y el trabajo por el que recibió el premio Nobel de química en 1902 ilustra algunas técnicas químicas y métodos de razonamiento inductivo fascinantes. El interés por los carbohidratos derivó también del conocimiento de que el azúcar de la uva (D-glucosa) es el material que fermenta a etanol.

La química de los monosacáridos es la química de los grupos funcionales hidroxilo y carbonilo, pero, en contraste con muchas de nuestras consideraciones iniciales sobre la reactividad química, ambos grupos funcionales están presentes en una única molécula de carbohidrato. Pueden ocurrir reacciones tanto intramoleculares como intermoleculares. Una observación importante fue que la ciclación de los monosacáridos comunes produce estructuras cíclicas favorables que justifican muchas de las propiedades interesantes de estos compuestos.

A. Estructuras cíclicas

Una primera idea estructural de la glucosa como aldohexosa fue establecida a mediados del siglo diecinueve por el trabajo de muchos químicos, entre los que se

encontraban Dumas, Berthelot, Fittig, Baeyer y Tollens. También en este tiempo se observó la actividad óptica de la glucosa y otros azúcares comunes. No obstante, la comprensión del carácter tridimensional de las moléculas debió esperar las teorías del carbono asimétrico introducidas en 1874 por van't Hoff y Le Bel (sec. 4-4).

PROBLEMA 15-4 **Indique de qué manera cada uno de los siguientes experimentos da soporte a la conclusión de que la glucosa es un pentahidroxialdehído de cadena lineal.**

1 La reducción completa de la glucosa conduce a *n*-hexano.

2 La glucosa reacciona con reactivos tales como la hidroxilamina y la fenilhidrazina.

3 Su oxidación suave conduce a un ácido monocarboxílico.

4 La reducción de la glucosa con amalgama de sodio conduce a glucitol, $C_6H_{14}O_6$, que por acetilación da un hexaacetato.

La formulación de la glucosa como un pentahidroxialdehído de cadena lineal no justifica todas las reacciones de este azúcar. Consideremos las siguientes observaciones experimentales:

1 La glucosa sufre algunas, pero no todas, las reacciones características de un aldehído alifático.

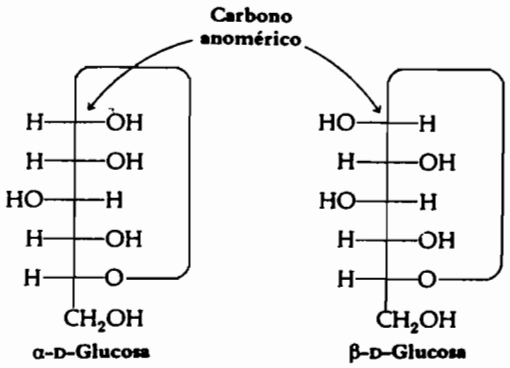
2 La esterificación de la glucosa con anhídrido acético origina dos pentaacetatos isómeros.

3 Las reacciones de la glucosa con metanol acidificado conducen a dos acetales isómeros, consumiéndose *un solo* mol de etanol.

4 La recristalización cuidadosa de la glucosa en agua conduce a dos formas de glucosa, las cuales poseen rotaciones ópticas diferentes ($[\alpha]_D$+112° y +18,7°).

5 Cualquiera de las dos formas de glucosa cambia lentamente su rotación óptica en disolución acuosa llegando a *la misma* rotación final ($[\alpha]_D$+52,7°) mediante un proceso conocido como *mutarrotación*.

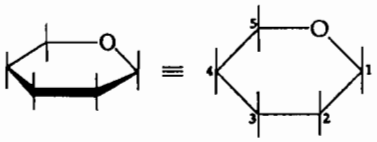
Todos los anteriores datos pueden explicarse si la glucosa existe en realidad en formas cíclicas —*hemiacetales*— resultantes de la adición intramolecular de un grupo hidroxilo al grupo carbonilo (sec. 7-2*A*). Las estructuras cíclicas fueron ya propuestas mucho antes de que se comprendiera el carácter tridimensional de las moléculas. Sabemos ahora que la glucosa existe principalmente en forma de dos hemiacetales cíclicos con anillos de seis miembros. Los dos isómeros son diastereómeros que difieren tan sólo en la configuración del átomo de carbono hemiacetálico, denominado el *carbono anomérico*. Los estereoisómeros de carbohidratos que difieren sólo en la configuración del carbono anomérico se denominan *anómeros*. Todos los monosacáridos comunes pueden existir en formas anoméricas α y β.



PROBLEMA 15-5 **Comente las cinco observaciones experimentales que condujeron a la proposición de que la glucosa existe bajo la forma de estructuras hemiacetálicas. Utilice fórmulas de Fischer para ilustrar la química implicada.**

B. Representaciones de Haworth y representaciones conformacionales

Las fórmulas de proyección de Fischer son satisfactorias para la representación de estructuras de cadena abierta de carbohidratos y, en algunos casos, incluso las formas cíclicas. No obstante, las proyecciones conducen a longitudes de enlace irreales para las formas cíclicas, y las relaciones espaciales pueden resultar confusas. Haworth (premio Nobel de química en 1937) desarrolló una representación utilizando un hexágono visto desde un lado y ligeramente por encima para representar el anillo de seis átomos de la glucosa. El carbono anomérico está situado en el vértice extremo de la derecha, y el anillo se numera en el sentido de las agujas del reloj. Los grupos sustituyentes están situados sobre líneas verticales de enlace que pasan a través de cada átomo de carbono (vértice).



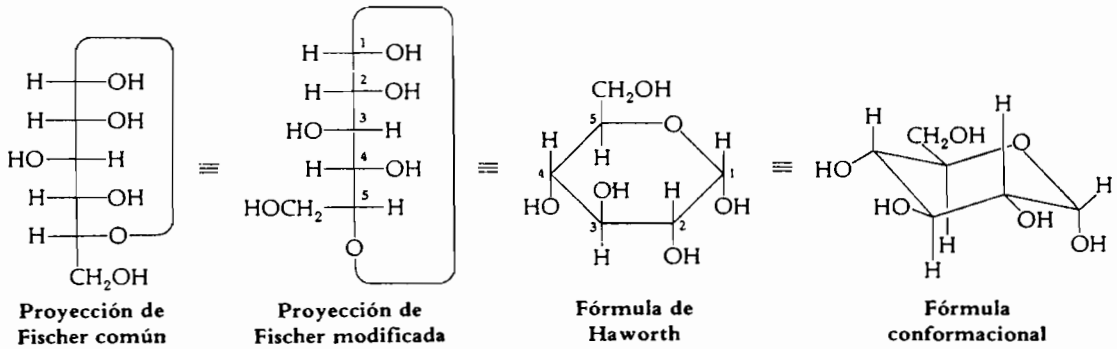
La ordenación de los sustituyentes en una fórmula de Haworth puede relacionarse con la de los mismos sustituyentes en una proyección de Fischer de la siguiente manera (fig. 15-2).

1 Modifique la fórmula de Fischer de manera que todos los átomos del anillo estén situados a lo largo de la línea vertical (recuerde las reglas para la manipulación de las fórmulas de Fischer, sec. 4-4G).

2 Recorra la fórmula de Haworth colocando por encima del plano del hexágono los grupos situados a la izquierda en la fórmula de Fischer modificada y

FIGURA 15-2

Relaciones entre las fórmulas de Fischer, Haworth y conformacional de la α-D-glucosa.



por debajo del plano del hexágono los grupos situados a la derecha en la fórmula de Fischer modificada.

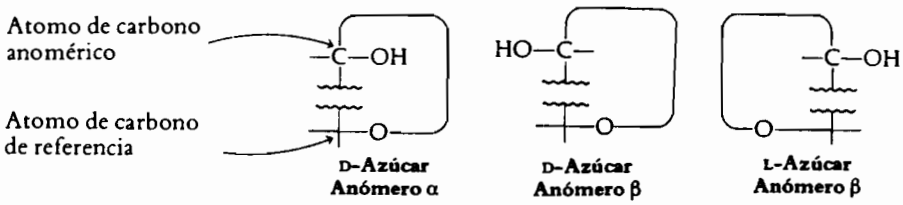
Las interacciones espaciales entre los grupos existentes en el anillo hexagonal de glucosa se representan mejor mediante una conformación de silla (sec. 4-3*B*). Las convenciones utilizadas para dibujar estructuras de Haworth son extensibles a los diagramas conformacionales (fig. 15-2). El átomo de oxígeno del anillo se sitúa arriba a la derecha, y los grupos a la izquierda en la fórmula de Fischer se dibujan por encima del anillo. Las posiciones axiales y ecuatoriales son fácilmente deducibles.

PROBLEMA 15-6

a Dibuje las dos conformaciones silla de la β-D-glucosa.

b ¿Cuál de las dos esperaría que representase la verdadera conformación de la β-D-glucosa? ¿Por qué?

La asignación de la designación α o β depende de la relación entre la configuración del carbono anomérico y la del carbono que determina si el compuesto es D o L (el átomo de carbono de referencia). Cuando se dibuja una fórmula de proyección de Fischer de la molécula cíclica para indicar configuración D o L en el átomo de carbono de referencia, *la molécula es* α *si el grupo* (OH u OR) *está situado al mismo lado* de la cadena carbonada vertical que el grupo de referencia y β *si el grupo anomérico y el grupo de referencia están en lados opuestos. En la serie* D, esto corresponde a que el grupo anomérico de un anómero α esté situado por debajo del plano del anillo en las estructuras conformacionales o de Haworth. *En la serie* L es el anómero β el que se dibuja con el grupo anomérico abajo.



Las rotaciones ópticas de un par de anómeros se utilizan a menudo como base para una asignación tentativa de configuración α o β. En general, el anómero α-D es más dextrorrotatorio que el anómero β-D. En la serie L, el anómero α-L es el más levorrotatorio.

PROBLEMA 15-7

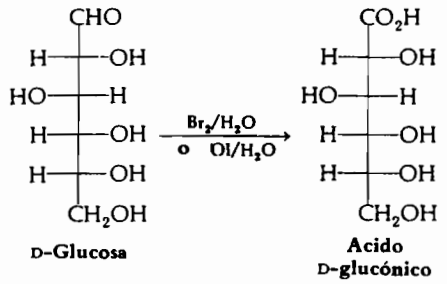
a Dibuje representaciones de Fischer, Haworth y silla de la β-D-glucosa y la β-L-glucosa.

b La rotación óptica de equilibrio de la mutarrotación de la D-glucosa es +52,7°. Utilice las rotaciones ópticas de la β-D-glucosa pura (+18,7°) y de la α-D-glucosa para (+112°) para calcular los porcentajes de los isómeros α y β en el equilibrio. ¿Cómo podrían justificar este resultado los factores conformacionales?

C. Oxidación

La oxidación ha jugado un papel importante en la química y análisis de los carbohidratos. Los *azúcares reductores* son oxidados por oxidantes suaves, tales como las disoluciones de *Benedict* y *Fehling* (reducciones de Cu^{2+} a Cu^{+}) y el reactivo de *Tollens* (reducción de Ag^{+} a Ag^{0}). Algunas de estas reacciones se utilizan clínicamente para detectar la presencia de azúcar en la orina, un síntoma de la diabetes.

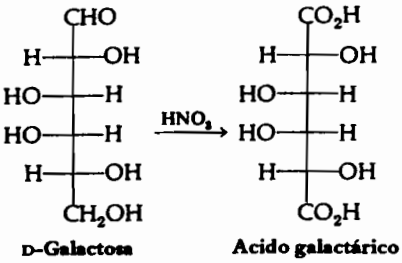
El primer producto de oxidación de una aldosa es un ácido monocarboxílico conocido como *ácido aldónico*. Los ácidos aldónicos se nombran sustituyendo el sufijo -osa del nombre de la aldosa correspondiente por *ácido ... -ónico*. El bromo acuoso y el hipoyodito acuoso son los reactivos habituales para la preparación de ácidos aldónicos. Los reactivos de Benedict, Fehling y Tollens oxidan también las aldosas (aldehídos) y las 2-cetosas (α-hidroxicetonas) a ácidos aldónicos, pero no se utilizan normalmente en la síntesis de estos ácidos.



D-Glucosa — Acido D-glucónico

Una oxidación más vigorosa convierte las aldosas o los ácidos aldónicos en *ácidos aldáricos*, resultado de la oxidación del aldehído y del grupo hidroxilo

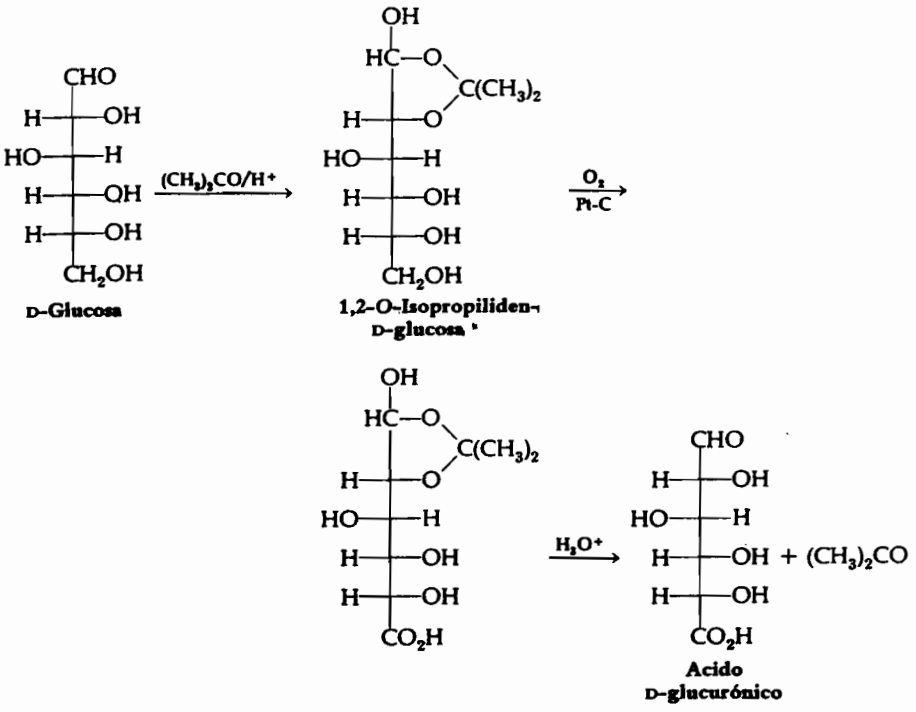
terminal. Los ácidos aldáricos se nombran sustituyendo el sufijo -osa del nombre del monosacárido por *ácido ...-árico*.



D-Galactosa — Acido galactárico

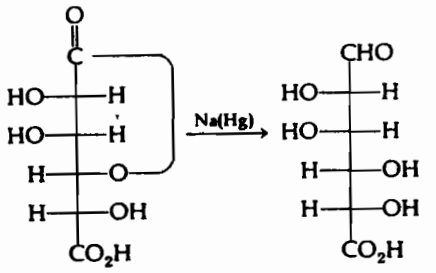
PROBLEMA 15-8 **Explique por qué la oxidación de la galactosa ópticamente activa produce ácido galactárico ópticamente inactivo.**

Los *ácidos urónicos* son aldosas en las que el grupo —CH_2OH terminal se ha oxidado a ácido carboxílico. El carbono aldehídico conserva el número 1, y el sufijo -osa de la aldosa original se sustituye por *ácido ...-urónico*. Los ácidos urónicos se obtienen normalmente en el laboratorio mediante oxidación con aire de la aldosa con el grupo aldehído protegido, por tratamiento de carbohidratos con enzimas específicas y por reducción con amalgama de sodio de lactonas de ácidos aldáricos. Este último método implica la conversión de la lactona en un hemiacetal correspondiente al ácido urónico.



D-Glucosa — 1,2-O-Isopropiliden-D-glucosa [a] — Acido D-glucurónico

[a] La *O* en el nombre indica sustitución sobre un átomo de oxígeno hidroxílico.



γ-Lactona del ácido D-manárico — Acido D-manurónico

PROBLEMA 15-9 **Indique cómo la reducción de una lactona de ácido aldárico proporciona en último término el grupo aldehído del ácido urónico.**

La caries dental es debida a la destrucción del esmalte dental por ácidos derivados de carbohidratos. Las bacterias de la boca proporcionan las enzimas necesarias para la oxidación de los azúcares. Existen también indicios de que ciertas bacterias convierten en la boca la sacarosa en un polisacárido (sec. 15-3) que en definitiva forma la placa que mantiene la bacteria causante de la caries sobre la superficie dental.

Dado que los carbohidratos son dioles vecinales, puede usarse la oxidación con peryodato para degradar las moléculas (sec. 10-7*A*). Las proporciones de ácido fórmico y formaldehído recuperadas están relacionadas con la estructura del carbohidrato original. La glucosa, por ejemplo, consume 5 moles de ácido peryódico degradándose completamente a 1 mol de formaldehído y 5 moles de ácido fórmico. Los resultados reflejan la estructura de la molécula no cíclica del carbohidrato en las condiciones ácidas de la reacción.

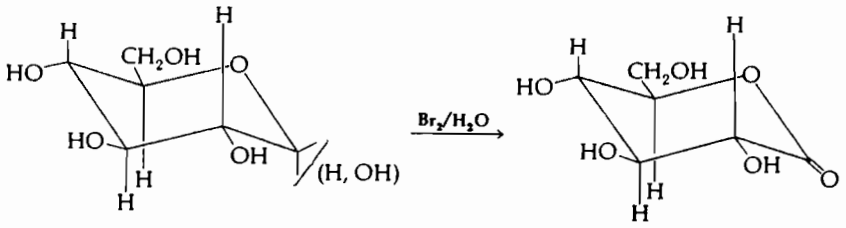
$$\text{Glucosa} + 5HIO_4 \longrightarrow 1HCHO + 5HCO_2H$$

PROBLEMA 15-10 **Además de fragmentar los 1,2-dioles, el peryodato rompe también los α-hidroxialdehídos, las α-dicetonas, los α-hidroxiácidos y los β-aminoalcoholes. ¿Qué productos se obtendrían en la degradación con ácido peryódico de (a) manosa, (b) xilosa y (c) fructosa?**

D. Determinación del tamaño del anillo

Un químico moderno puede utilizar técnicas de rayos X o de resonancia magnética nuclear (cap. 5) para determinar el tamaño del anillo hemiacetálico o hemicetálico bajo cuya forma existen los monosacáridos. No obstante, muchos de los métodos utilizados originalmente para la determinación del tamaño del anillo son aún de importancia en química de carbohidratos e ilustran la lógica de la elucidación estructural.

Los primeros indicios acerca del tamaño del anillo de la glucosa derivaron del producto obtenido por oxidación *cuidadosa* de α- o β-D-glucosa con bromo en medio acuoso. Puede separarse una lactona de seis miembros producida inicialmente y que después se hidroliza a ácido aldónico. La suposición de que la deshidrogenación (oxidación) del carbono anomérico tiene lugar sin alteración de la estructura anular lleva a la conclusión de que la glucosa existe en forma de un anillo de seis miembros.



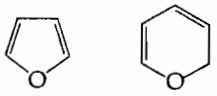
α- o β-D-Glucosa
(α- o β-D-Glucopiranosa)

D-Glucono-1,5-lactona

PROBLEMA 15-11

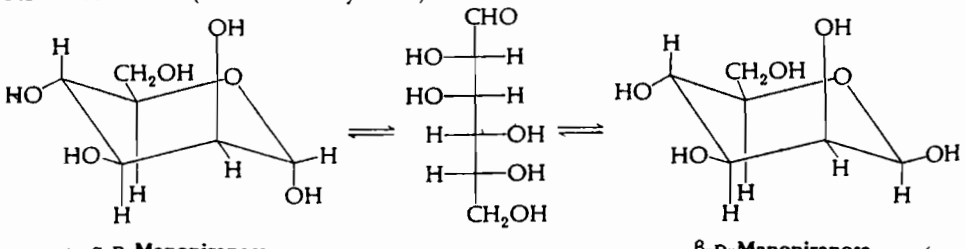
Proponga un mecanismo para la oxidación con bromo en medio acuoso de la D-glucosa a una lactona que sea consistente con la observación experimental de que el anómero β de la glucosa se oxida con bromo más rápidamente que el anómero α.

Las estructuras cíclicas de hemiacetal y hemicetal se nombran por analogía con los heterociclos a los que corresponden. Un *anillo de cinco miembros* se denomina una *furanosa* por analogía con el furano, mientras que un *anillo de seis miembros* se denomina una *piranosa*. La glucosa existe principalmente bajo la forma piranósica.



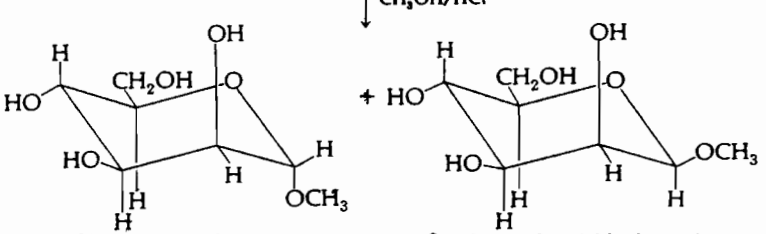
Furano **Pirano**

La reacción de un monosacárido con metanol en presencia de HCl produce los acetales α- y β-metílicos. Los acetales de carbohidratos se conocen como *glicósidos* y se nombran sustituyendo el sufijo -osa por *-ósido*. El enlace glicosídico es de particular importancia en química de carbohidratos. Justifica la unión entre monosacáridos en los polisacáridos y es la conexión habitual entre los carbohidratos y otras moléculas (secs. 15-2G y 15-3).



α-D-Manopiranosa

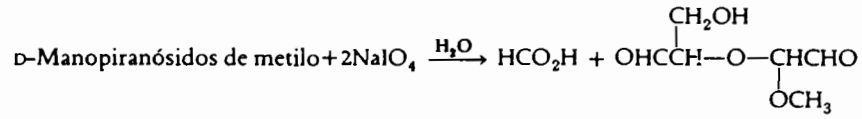
β-D-Manopiranosa



α-D-Manopiranósido de metilo

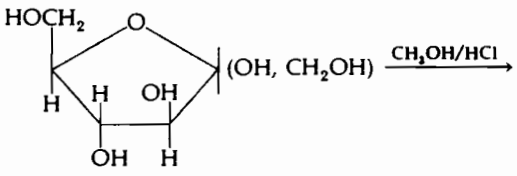
β-D-Manopiranósido de metilo

La conversión del carbohidrato en su acetal (o cetal) proporciona un derivado en el que el carbono anomérico es estable frente a condiciones de reacción básicas. El tratamiento de los D-manopiranósidos metílicos con peryodato sódico acuoso consume 2 moles de peryodato y produce 1 mol de ácido fórmico y 1 mol de un dialdehído. Este tipo de experimento confirma que *la manosa y otras aldohexosas comunes existen en forma de anillos de seis miembros (piranosa).*

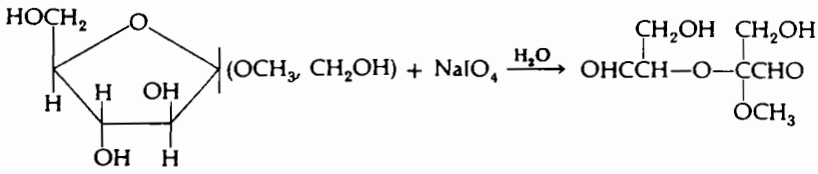


PROBLEMA 15-12 **Los α y β-D-manopiranósidos de metilo conducen por degradación con peryodato a dos estereoisómeros diferentes de un dialdehído. Utilice fórmulas de proyección de Fischer para ilustrar la estereoquímica en cada caso.**

La fructosa se convierte en un glicósido (un cetal) que consume 1 mol de peryodato y produce 1 mol de un dialdehído. El producto sugiere que *la fructosa existe en forma de anillo de cinco miembros —una furanosa.*



α- o β-D-Fructosa
(α- o β-D-Fructofuranosa)



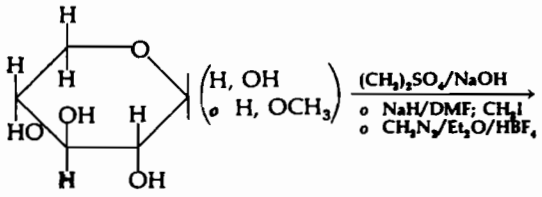
D-Fructofuranósido de metilo

PROBLEMA 15-13 **Antes de que los métodos químicos establecieran la estructura de piranosa, se predijeron para la glucosa muy diversos tamaños de anillo. Indique el número de moles de peryodato que se consumirían y de ácido fórmico y/o formaldehído que se formarían si el glucósido fuera un anillo de 3, 4, 5 ó 7 miembros.**

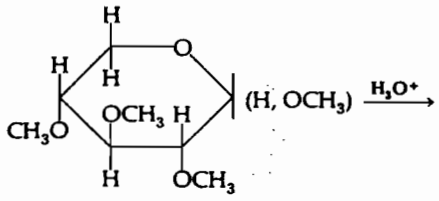
Las estructuras cíclicas de algunos monosacáridos se establecieron por primera vez en la década de 1920 mediante otro método de degradación oxidante. La conversión del grupo hidroxilo del carbono anomérico en metoxilo produce un

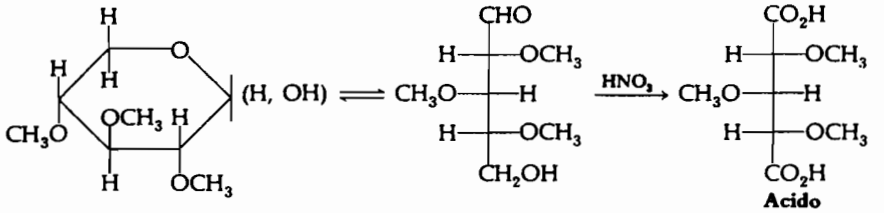
acetal o cetal lábil frente a los ácidos. No obstante, la conversión en metoxilo de los otros grupos hidroxilo conduce a éteres estables. La oxidación vigorosa del poliéter degrada la molécula sin destruir los éteres y proporciona una indicación de la posición de cierre del anillo.

La estructura cíclica de la D-xilosa se determinó inicialmente por esta técnica. La metilación de los grupos hidroxilo se llevó a cabo mediante una síntesis de Williamson de éteres (sec. 9-6*B*) utilizando sulfato de dimetilo. Actualmente, es más normal utilizar hidruro sódico y yoduro de metilo o, en algunos casos, diazometano para metilar los grupos hidroxilo. Se utilizó luego ácido nítrico para hidrolizar el acetal y oxidar la molécula por el átomo de carbono al que está unido el grupo hidroxilo libre. La identificación de la fracción principal del producto indicó que la xilosa debía ser una piranosa.



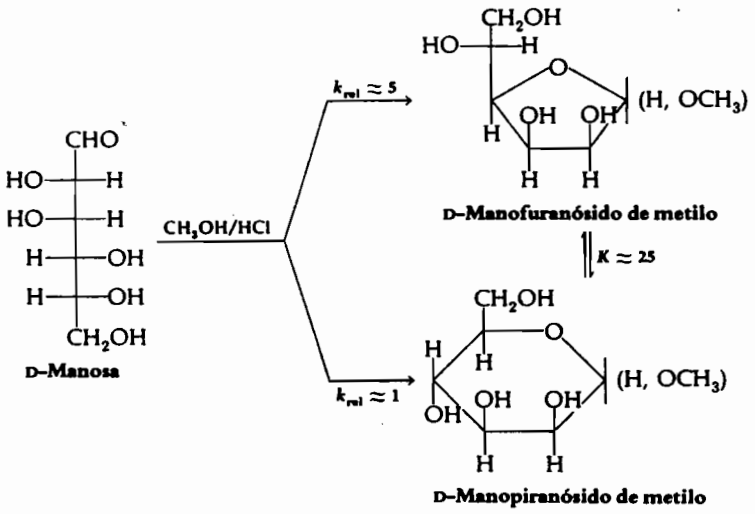
D-Xilopiranosa
o
D-Xilopiranósido de metilo





Acido
2,3,4-trimetoxiglutárico

Si bien la mayoría de monosacáridos comunes existen en equilibrio en forma de piranosa, el anillo de furanosa se forma más rápidamente. Ya hemos visto (sección 9-3*C*) que la ciclación a un anillo de cinco miembros es generalmente más rápida (cinética) que la formación del anillo de seis miembros, conformacionalmente más favorable (termodinámica). La D-manosa, por ejemplo, se cicla a furanósido de metilo unas cinco veces más deprisa que a piranósido a pesar de que el anillo de seis miembros representa más de un 96 por 100 de la mezcla de equilibrio.



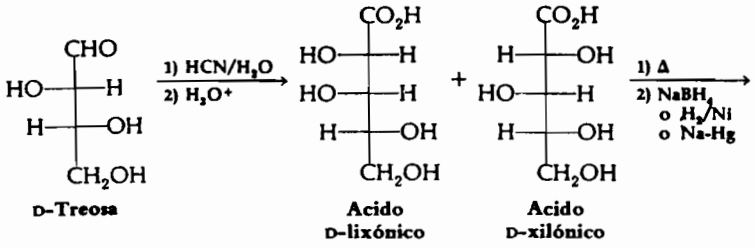
PROBLEMA 15-14

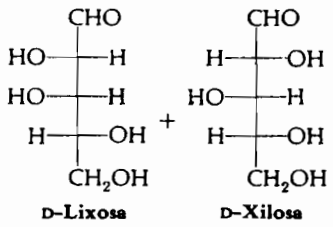
a La metilación y posterior degradación con ácido nítrico de la glucosa produce ácido 2,3,4-trimetoxiglutárico. Escriba la secuencia de pasos de reacción para mostrar cómo este producto confirma una estructura de piranosa para la glucosa.

b El D-glucofuranósido de metilo puede obtenerse en ciertos casos. Indique cómo puede utilizarse la secuencia de metilación-oxidación con ácido nítrico para demostrar la presencia del anillo de cinco miembros.

E. Correlaciones estructurales

La correlación de la estructura y configuración de monosacáridos se ha llevado a cabo mediante su construcción o degradación carbono a carbono. El método transcurre a través de una serie homóloga de compuestos que difieren en una unidad de —CHOH—. El método más común para la construcción de una aldosa —el método de *Fischer-Kiliani*— consiste en la formación de una cianhidrina (sec. 7-2) seguida de su hidrólisis y reducción. La reducción a la aldosa se lleva a cabo sobre la lactona formada por calefacción del ácido aldónico. El método de reducción normalmente preferido es el borohidruro sódico o la hidrogenación catalítica en vez de la antigua técnica con amalgama de sodio.



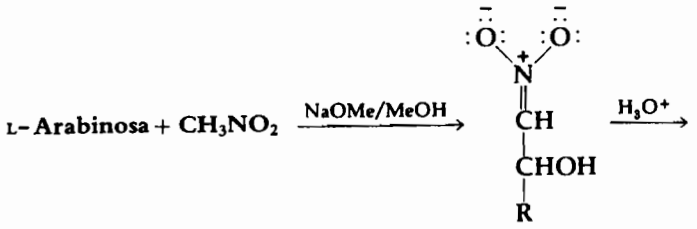


D-Lixosa D-Xilosa

La síntesis de Fischer-Kiliani forma dos diastereómeros que difieren en la configuración del carbono número dos. Los diastereómeros que difieren en la configuración de un solo centro quiral se denominan *epímeros* en ese centro. Los anómeros son un caso particular de epímeros en el átomo de carbono anomérico. La figura 15-1 muestra las relaciones que resultan de la construcción de las aldosas a partir del D-gliceraldehído.

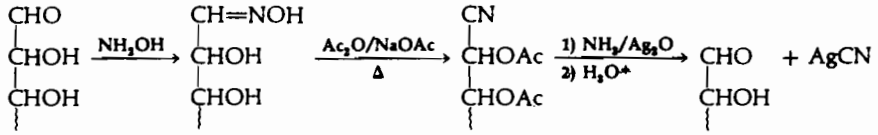
PROBLEMA 15-15 **La homologación de Fischer-Kiliani conduce normalmente al predominio de un epímero. La manosa, por ejemplo, origina anómeros de aldoheptosa en relación 96 : 4. Sugiera una explicación para estos resultados.**

PROBLEMA 15-16 **Otro método de homologación de aldosas implica la reacción con nitrometano seguida de hidrólisis (la *reacción de Nef*) de la sal del intermedio *aci*-nitro. Proponga un mecanismo para la formación de la L-glucosa y la L-manosa a partir de la L-arabinosa por este método.**



L-Glucosa + L-Manosa
80 % 20 %

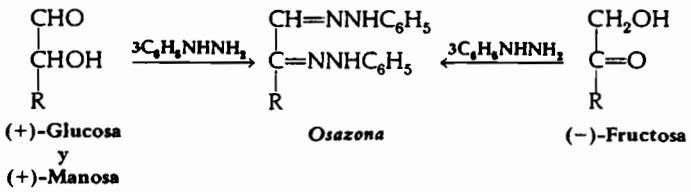
La degradación de aldosas a su inmediato homólogo inferior se ha llevado a cabo mediante la *degradación de Wohl*. Los rendimientos son variables y a menudo escasos. La degradación de Wohl implica la deshidratación de un poliacetato de aldoxima (sec. 10-7*B*) a un nitrilo y, a continuación, esencialmente un proceso inverso a la reacción de Fischer-Kiliani.



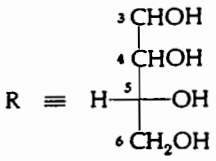
La determinación de Fischer de la estructura de la glucosa proporciona un interesante ejemplo histórico sobre el método que se ha aplicado para la elucidación estructural. Ninguno de nuestros modernos métodos instrumentales era asequible cuando se realizó este trabajo (1891), de manera que la secuencia de razonamiento estructural parece incluso más impresionante hoy en día. Cuando Fischer inició sus trabajos sobre el problema de la glucosa, sólo se conocían unos pocos monosacáridos. La mayoría habían sido aislados de fuentes naturales, y sólo estaban establecidas algunas de sus características estructurales más generales.

En 1884, Fischer había demostrado que los carbohidratos reaccionaban con la fenilhidrazina. Sin embargo, a diferencia de los compuestos carbonílicos típicos (sec. 7-8C), los carbohidratos consumen 3 moles del reactivo conduciendo a derivados tipo 1,2-difenilhidrazona conocidos como *osazonas*. La formación de osazonas es típica de α-hidroxialdehídos y α-hidroxicetonas, e implica la oxidación del grupo α-hidroxilo mediante un mol de fenilhidrazina.

Las osazonas fueron los primeros derivados sólidos de tipo general utilizados en estudios estructurales sobre azúcares. Fischer encontró que la (+)-glucosa, la (+)-manosa y la (−)-fructosa *conducían a la misma osazona*. Este resultado demuestra que estas tres hexosas deben poseer la misma configuración en los carbonos 3, 4 y 5. Dado que tanto la glucosa como la manosa son aldohexosas, deben diferir tan sólo en la configuración del carbono 2, es decir, *son epímeras*.



De las 16 aldohexosas posibles, 8 deben ser de la serie D (fig. 15-1) y 8 deben ser de la serie L-enantiómera. Fischer supuso arbitrariamente (y correctamente) que la (+)-glucosa era un azúcar D. Los carbonos 3, 4, 5 y 6 de la (+)-glucosa, (+)-manosa y (−)-fructosa pueden representarse por consiguiente según:



La oxidación de la (+)-glucosa y la (+)-manosa con ácido nítrico produce *dos ácidos aldáricos ópticamente activos diferentes*. Este resultado, sumado al conocimiento de que sólo difieren en la configuración del carbono 2, indica que los dos azúcares deben ser el par marcado glucosa y manosa o gulosa e idosa de la figura 15-1.

PROBLEMA 15-17 **Indique por qué las otras cuatro aldohexosas isómeras de la figura 15-1 son eliminadas como estructuras posibles para la D-(+)-glucosa y la D-(+)-manosa en función de los datos presentados anteriormente.**

La (+)-arabinosa, una aldopentosa aislada de la remolacha, pudo oxidarse a *un ácido aldárico ópticamente activo,* lo que indica que debe poseer la estructura mostrada para la arabinosa o la lixosa (o sus enantiómeros) en la figura 15-1. La adición de HCN a la (+)-arabinosa seguida de hidrólisis produjo dos ácidos aldónicos, uno de los cuales era el enantiómero del ácido manónico y el otro el enantiómero del ácido glucónico.

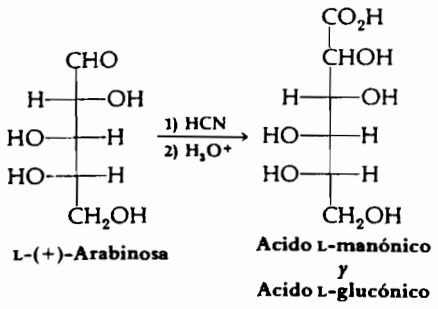
PROBLEMA 15-18 **Indique por qué los ácidos aldáricos derivados de la ribosa y la xilosa no serían ópticamente activos.**

Esta información establece dos importantes hechos:

1 La (+)-arabinosa es un azúcar L —una configuración poco usual para los azúcares naturales.

2 La L-(+)-arabinosa debe poseer el grupo hidroxilo del carbono 2 a la derecha y el del carbono 3 a la izquierda de la fórmula de proyección de Fischer si debe correlacionarse con los ácidos aldáricos ópticamente activos de la glucosa y la manosa.

Por otra parte, su enantiómero, D-(−)-arabinosa, establece las configuraciones de los carbonos 3, 4 y 5 de la D-(+)-glucosa y la D-(+)-manosa, eliminando las posibilidades estructurales gulosa-idosa (fig. 15-1).

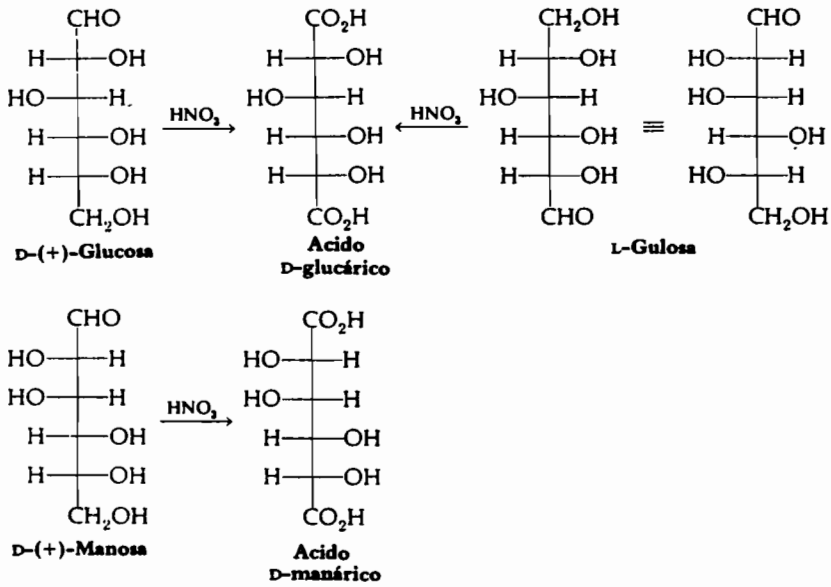


L-(+)-Arabinosa

Acido L-manónico
y
Acido L-glucónico

PROBLEMA 15-19 **Muestre por qué la estructura indicada para la D-lixosa (fig. 15-1) no conduce a los ácidos aldáricos ópticamente activos obtenidos a partir de la glucosa y la manosa.**

La lógica de Fischer para la distinción final entre la glucosa y la manosa dependía de las estructuras de las 16 aldohexosas posibles. La D-glucosa producirá por oxidación un ácido aldárico (ácido glucárico), al igual que la D-manosa (ácido manárico). No obstante, uno de estos ácidos aldáricos puede formarse también por oxidación de otra aldohexosa, la L-gulosa. Cuando se oxidó la L-gulosa, se obtuvo ácido D-glucárico (ácido L-gulárico). Las estructuras finales de la D-(+)-glucosa y la D-(+)-manosa quedaban así establecidas.



PROBLEMA 15-20 **Otro método que se utilizó para distinguir entre las dos posibles estructuras de la (+)-glucosa y la (+)-manosa se basa en la predicción de que el ácido aldárico de una estructura formará sólo una γ-lactona, mientras el ácido aldárico de la otra da dos γ-lactonas. La (+)-glucosa da en realidad dos γ-lactonas. Indique cómo este hecho conduce a las asignaciones estructurales finales.**

F. Síntesis

La síntesis independiente (cap. 14) proporciona la confirmación final de la estructura. Podemos considerar de nuevo el clásico trabajo de Fischer como ejemplo de la primera síntesis de una hexosa. Los químicos del siglo diecinueve encontraron que las condensaciones catalizadas por base del formaldehído o el gliceraldehído producían un jarabe semejante a los azúcares, de composición compleja. Las osazonas de la glucosa, la manosa y la fructosa, bien conocidas, pueden aislarse de la mezcla con un rendimiento de un 1-2 por 100. La hidrólisis de la osazona produce una 2-cetohexosa (una 2-hexulosa) que puede reducirse selectivamente para producir fructosa.

$$\text{Jarabe} \xrightarrow{3C_6H_5NHNH_2} \text{osazona} \xrightarrow[2)\ Zn/HOAc]{1)\ H_3O^+} \text{DL-fructosa}$$

La reducción del grupo cetónico produce el alditol DL-manitol, que puede oxidarse a DL-manosa y posteriormente a ácido DL-manónico. En este punto Fischer llevó a cabo una resolución en enantiómeros (sec. 8-4) para separar los ácidos D- y L-manónicos y finalmente aisló la D-manosa.

DL-fructosa $\xrightarrow{Na\text{-}Hg}$ DL-manitol $\xrightarrow{HNO_3}$ DL-manosa $\xrightarrow{Br_2/H_2O}$

Acido DL-manónico $\xrightarrow[\text{2) Recristalización}]{\text{1) Brucina}}$ ácido D-manónico + ácido L-manónico

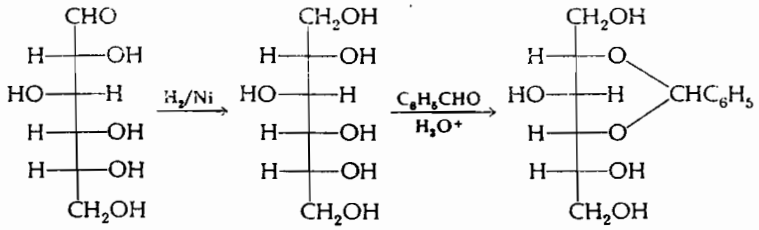
Lactona del ácido D-manónico $\xrightarrow{Na\text{-}Hg}$ D-manosa

Sabemos ahora que la manosa difiere de la glucosa en la configuración del átomo de carbono número dos. Fischer utilizó una base para epimerizar el ácido D-manónico a ácido D-glucónico, una reacción que se cree que transcurre a través de un intermedio de tipo enol. La conversión del ácido en una lactosa, seguida de reducción al aldehído, produjo D-glucosa. En este punto, los monosacáridos D-manosa y D-glucosa habían sido sintetizados y comparados con los productos naturales. La D-fructosa se preparó a partir de la D-manosa para completar la identificación de los azúcares importantes.

Acido D-manónico $\xrightarrow[\text{o piridina}]{\text{Quinolina}}$ ácido D-glucónico $\xrightarrow{HCl}$ γ-lactona $\xrightarrow{Na\text{-}Hg}$ D-(+)-glucosa

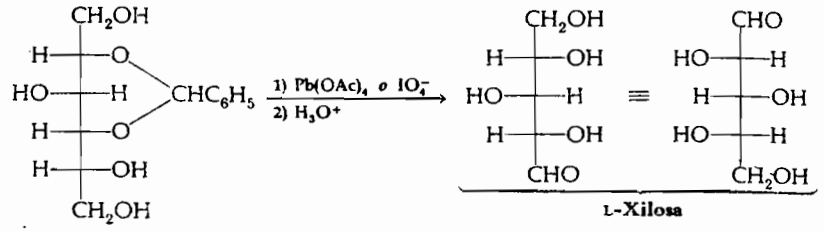
PROBLEMA 15-21 **Utilice fórmulas de proyección de Fischer para seguir los pasos de la síntesis de Fischer de la D-manosa y la D-glucosa a partir de las osazonas originales.**

La D-glucosa es un producto de partida barato y abundante para la síntesis de muchos carbohidratos. La L-xilosa, una aldopentosa utilizada para la preparación del ácido ascórbico (vitamina C), puede prepararse a partir del D-glucitol, un poliol que se prepara industrialmente por reducción catalítica de la D-glucosa. La reacción del benzaldehído con el D-glucitol da un acetal cíclico entre los átomos de carbono 2 y 4.



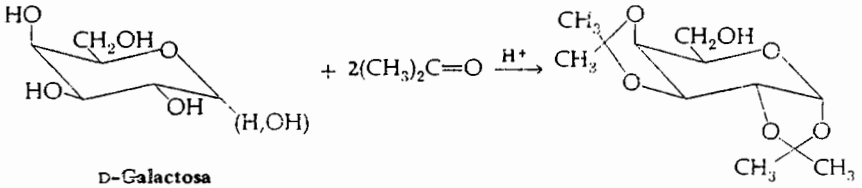
D-Glucosa **D-Glucitol** (Sorbitol) **2,4-O-Benziliden-D-glucitol**

El acetal protege dos de los grupos hidroxilo y permite la ruptura con peryodato o tetraacetato de plomo del diol vecinal restante. La hidrólisis del acetal conduce a L-xilosa.



L-Xilosa

La protección (sec. 14-3*D*) de los grupos hidroxilo es con frecuencia un punto crítico en la síntesis de carbohidratos. Aunque es difícil conseguir la selectividad en la formación de acetales o cetales cíclicos, se encuentra generalmente que, en el equilibrio, los aldehídos dan generalmente acetales cíclicos de seis miembros mientras que las cetonas producen cetales cíclicos de cinco miembros. Los dos grupos hidroxilo del carbohidrato que forman el acetal o cetal deben ser cis si debe tener lugar el cierre de un anillo. La galactosa, por ejemplo, forma un dicetal con 2 moles de acetona.

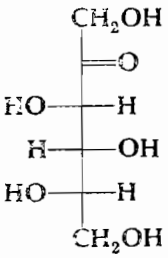


D-Galactosa

1,2,3,4-Di-O-isopropiliden-α-D-galactosa

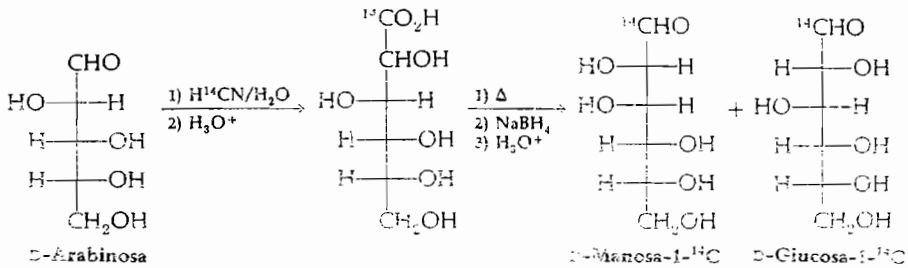
PROBLEMA 15-22

La L-sorbosa, una 2-cetohexosa, se obtiene a partir del D-glucitol mediante una oxidación bacteriana específica (*Acetobacter suboxidans*). La L-sorbosa reacciona con 2 moles de acetona para dar un dicetal de su forma furanósica. La oxidación con permanganato seguida de hidrólisis produce ácido 2-cetogulónico. Escriba estas reacciones y muestre claramente la estructura del dicetal.



L-Sorbosa

La síntesis de Fischer-Kiliani, que resultó en su día tan útil para la elucidación estructural, es ahora el principal método químico para la introducción de un marcaje con carbono-14 en los azúcares. La D-glucosa-1-^{14}C y la D-manosa-1-^{14}C se preparan a partir de la D-arabinosa utilizando H^{14}CN.



D-Arabinosa

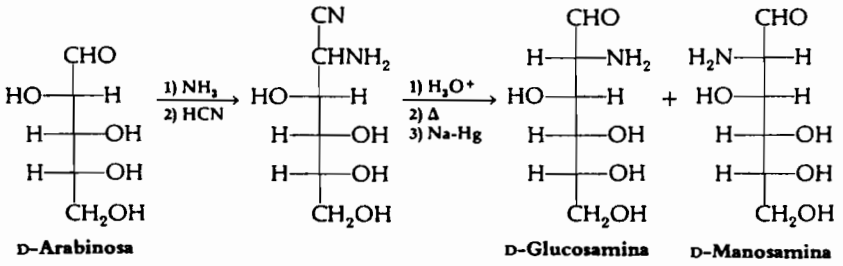
D-Manosa-1-^{14}C

D-Glucosa-1-^{14}C

PROBLEMA 15-23 | **Indique cómo pueden prepararse la D-glucosa-2-^{14}C y la D-manosa-2-^{14}C a partir de la D-eritrosa.**

PROBLEMA 15-24 | **Sugiera una síntesis para la 1-deuterio-D-glucosa a partir de D-glucosa.**

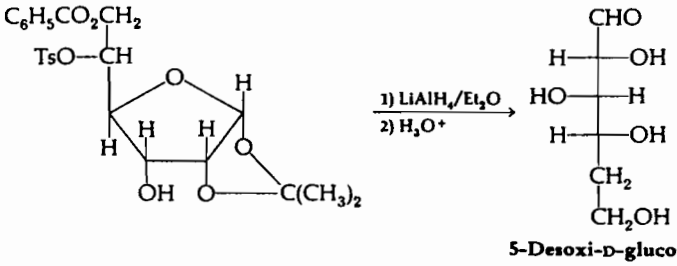
Los 2-aminoazúcares se sintetizan normalmente a partir de sus homólogos inferiores inmediatos mediante una síntesis de Fischer-Kiliani modificada. La aldosa de partida se trata primero con amoniaco y después con HCN. El 2-aminonitrilo resultante se hidroliza y se reduce. La estructura de la D-glucosamina se confirmó mediante su síntesis, junto con su epímera D-manosamina, a partir de la D-arabinosa.



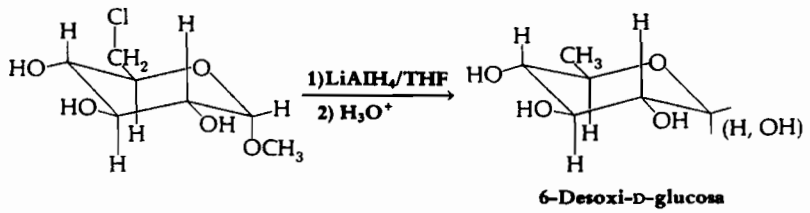
D-Arabinosa D-Glucosamina D-Manosamina

PROBLEMA 15-25 | **Proponga un método para la preparación de *N*-metil-D-Xilosamina a partir de D-treosa.**

La reducción de un halogenuro o tosilato puede utilizarse para preparar algunos desoxiazúcares. La protección de algunos de los grupos hidroxilo, así como la dirección de la reducción hacia una posición específica, es generalmente el aspecto más difícil de la síntesis.



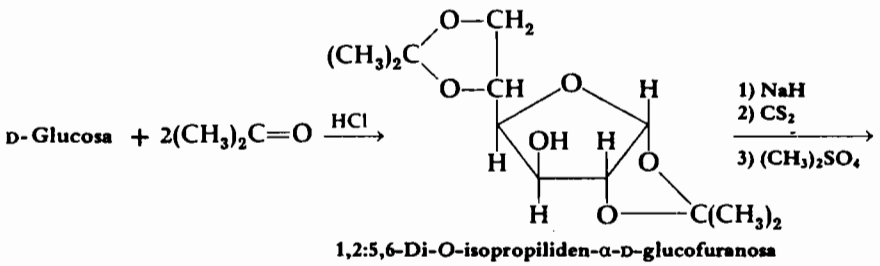
5-Desoxi-D-glucosa



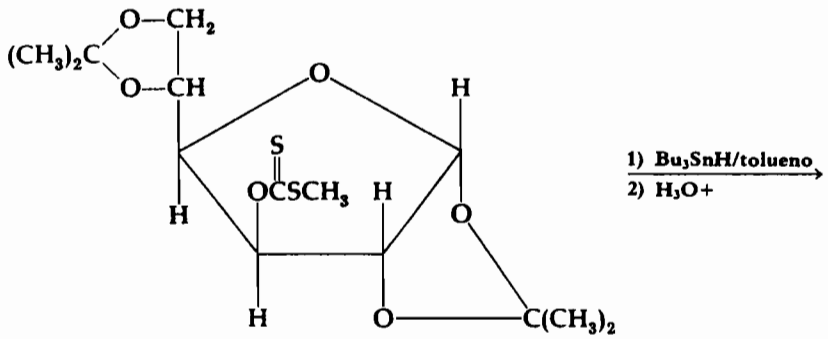
6-Desoxi-D-glucosa

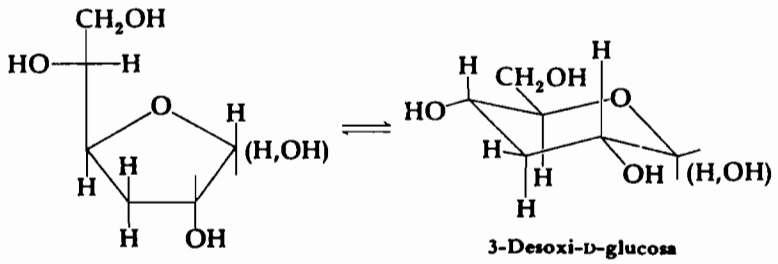
PROBLEMA 15-26

En un método reciente muy prometedor para la preparación de desoxiazúcares, se utiliza hidruro de tributilestaño (sec. 18-3*A*) para reducir un ditiocarbonato derivado del monosacárido, tal como se ilustra a continuación. Un paso clave de la secuencia particular mostrada es la formación del diacetal de la forma furanósica de la glucosa. Explique por qué el diacetal posee una estructura de furanosa y no de piranosa.



1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-α-D-glucofuranosa

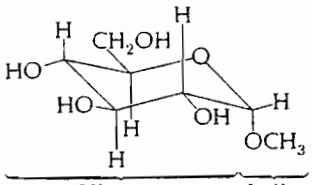




3-Desoxi-D-glucosa

G. Glicósidos

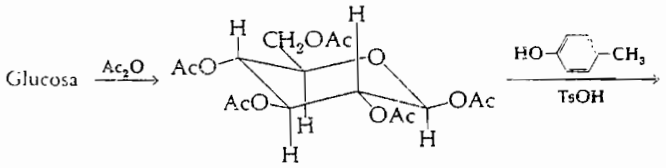
Un glicósido es un acetal o cetal mixto de una aldosa o cetosa cíclica. La porción carbohidrato de un glicósido se denomina *glicona* y la porción no-carbohidrato, *aglicona*.



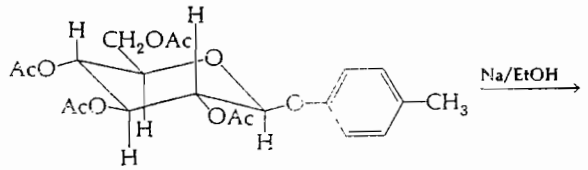
Glicona **Aglicona**
α-D-Glucopiranósido de metilo

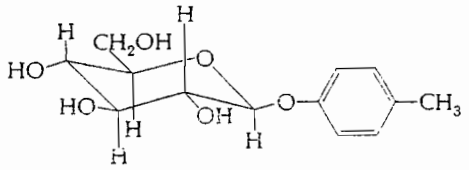
Los glicósidos están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Los monosacáridos componentes de los di- y polisacáridos (sec. 15-3) comúnmente hallados en las plantas están unidos mediante enlaces glicosídicos. Los nucleósidos (sec. 15-4) son análogos de glicósidos en los que la unión a la aglicona tiene lugar a través de un átomo de nitrógeno. Con la excepción de los sacáridos, muchas de las características químicas y bioquímicas significativas residen en la parte de aglicona de las moléculas. Los glicósidos representados en la figura 15-3 son algunos ejemplos.

Ya nos hemos encontrado con la síntesis de glicósidos simples a partir de un monosacárido y un alcohol en presencia de un catalizador ácido (sec. 15-2*D*). También se utilizan muchos métodos de síntesis que sustituyen un grupo anomérico de un glicósido preexistente. Cuando se trata una aldopiranosa totalmente acilada con un fenol o alcohol, se sustituye el grupo acetoxilo del carbono anomérico, más lábil. En las condiciones de la reacción, catalizada por ácido, a menudo se obtiene una mezcla de isómeros.



Penta-O-acetil-β-D-glucopiranosa

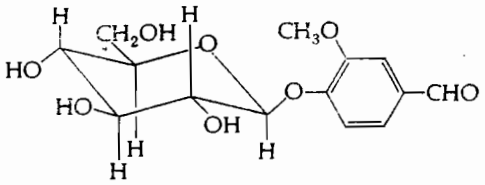




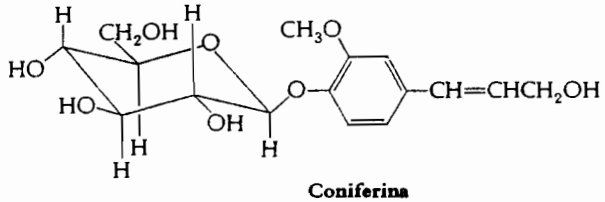
β-D-Glucopiranósido de *p*-metilfenilo

FIGURA 15-3

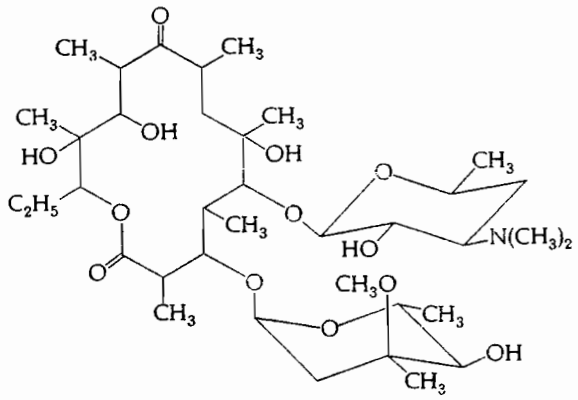
Algunos glicósidos naturales.



Glucovainillina
(Su hidrólisis produce el aromatizante vainillina)



Coniferina
(Al hidrolizarse la aglicona polimeriza a un material parecido a la lignina)



Eritromicina
(Importante antibiótico macrólida)

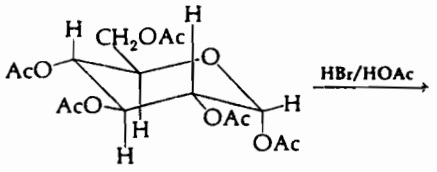
PROBLEMA 15-27

a El glicósido de metilo de la glucosa exhibe una interesante propiedad conformacional conocida como *efecto anomérico*. El anómero α que posee un grupo metoxi axial es algo más estable que el anómero β. Este hecho se ha atribuido a una interacción más favorable dipolo-dipolo entre el grupo metoxilo y el átomo de oxígeno anular. Dibuje fórmulas conformacionales silla para ilustrar este resultado.

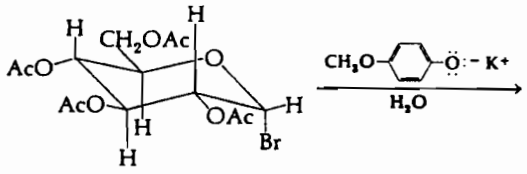
b En medio acuoso, el anómero β-glucopiranósido de metilo se halla ligeramente favorecido. Sugiera una explicación para esta inversión de estabilidad respecto a los compuestos puros.

Los *halogenuros de glicosilo* son los precursores habituales para la formación de glicósidos. La sustitución del grupo hidroxilo del átomo de carbono anomérico

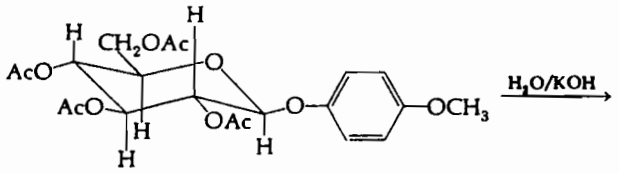
por un halógeno produce un halogenoacetal relativamente reactivo. La sustitución por un alcohol o alcóxido conduce al glicósido. Se han descrito tanto mecanismos S_N1 como S_N2 para esta reacción.

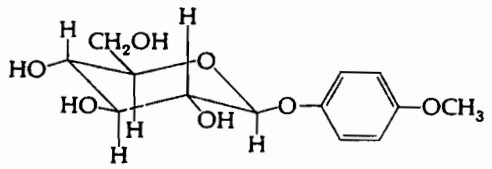


Penta-O-acetil-α-D-glucopiranósido



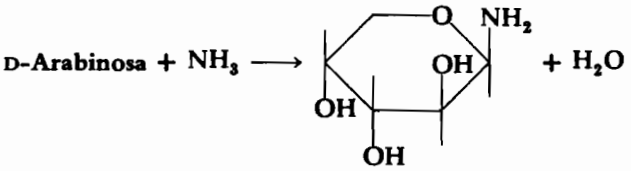
Cloruro de tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo





α-D-Glucopiranósido de *p*-metoxifenilo

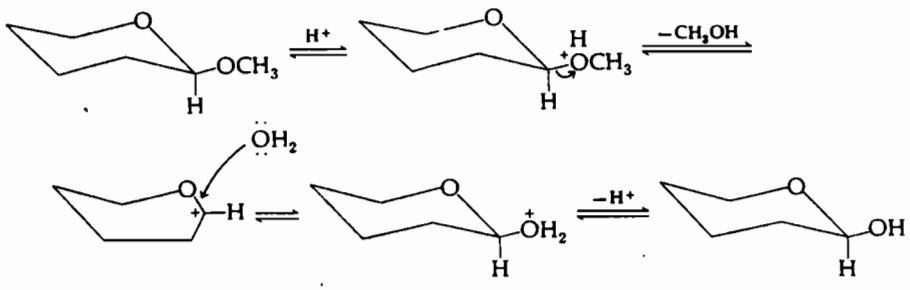
PROBLEMA 15-28 **La reacción de la D-arabinosa con amoniaco produce el aminoazúcar D-arabinosilamina. Proponga un mecanismo para la reacción.**



D-Arabinosilamina

PROBLEMA 15-29 **Justifique la observación de que los cloruros de piranosilo existen casi exclusivamente en forma de anómeros α.**

La hidrólisis de los glicósidos tiene lugar en ácido acuoso, como es típico de los acetales (sec. 7-3*A*). Al llevarla a cabo con agua enriquecida en ^{18}O se tuvo la evidencia de que el átomo de oxígeno glicosídico queda unido a la aglicona. El siguiente mecanismo es consistente con estos datos experimentales.



PROBLEMA 15-30

a ¿De qué manera la glicona marcada con ^{18}O derivada de la hidrólisis del β-D-glucopiranósido de metilo en $H_2{}^{18}O$ da soporte a la ruptura del enlace hexosil-oxígeno?

b Cuando se hidroliza el β-D-glucopiranósido de *terc*-butilo en $H_2{}^{18}O$, se observa la ruptura del enlace *terc*-butilo-oxígeno. Justifique esta diferencia en el resultado respecto al apartado a.

PROBLEMA 15-31

La anomerización (interconversión de anómeros) del D-glucopiranósido de metilo en metanol acuoso ácido puede tener lugar por mecanismos similares a los propuestos para la hidrólisis, o a través de un mecanismo que implica la formación de un acetal dimetílico con apertura de anillo. Escriba un mecanismo de acuerdo con esta posible vía de anomerización.

15-3 OLIGOSACARIDOS Y POLISACARIDOS

Los carbohidratos compuestos por dos o más unidades de monosacárido combinadas a través de enlaces glicosídicos se clasifican como oligosacáridos y polisacáridos. Se consideran oligosacáridos los que poseen de 2 a 10 unidades de monosacárido, si bien los de mayor interés son generalmente di- o trisacáridos. La mayoría de los polisacáridos importantes poseen centenares de unidades de monosacárido.

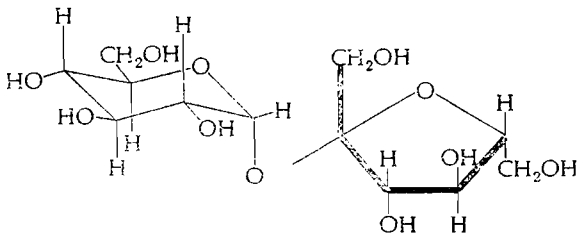
A. Sacarosa

Los únicos disacáridos que se encuentran libres en abundancia en la naturaleza son la *sacarosa* y la *lactosa*. La sacarosa es el azúcar de mesa común y se encuentra ampliamente distribuido en las plantas. La lactosa es el principal carbohidrato constituyente de la leche de los mamíferos. La hidrólisis del enlace glicosídico muestra que la sacarosa está constituida por D-glucosa y D-fructosa y que la lactosa consta de D-glucosa y D-galactosa. La posición del enlace glicosídico y el tamaño de anillo de cada monosacárido constituyente de los disacáridos puede determinarse por los modernos métodos de análisis espectroscópico (cap. 5) o bien por métodos químicos clásicos.

Consideremos la determinación estructural de la sacarosa. Una de las observa-

ciones importantes es que *la sacarosa no es un azúcar reductor* (sec. 15-2C). Este hecho es poco usual entre los azúcares comunes, e indica que *no existe un grupo hemiacetal o hemicetal* en el disacárido. El enlace glicosídico debe unir el átomo de carbono anomérico de la glucosa al átomo de carbono anomérico de la fructosa. La *sacarosa es un acetal-cetal* y puede, por consiguiente, denominarse correctamente como un glucósido de fructosa o un fructósido de glucosa.

La cuestión de si la sacarosa posee configuración α o β en el enlace glucosídico se determinó con precisión mediante un análisis por rayos X (sec. 16-3A), así como por síntesis total. Los datos confirman que la glucosa está unida a la fructosa por un enlace α-glucosídico y que la fructosa está unida a la glucosa por un enlace β-fructosídico



Sacarosa

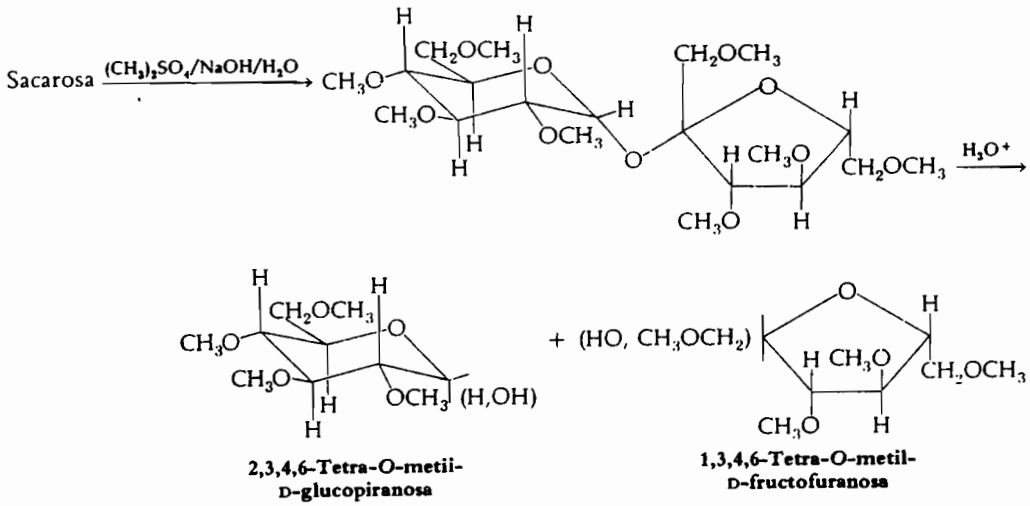
PROBLEMA 15-32

a **El nombre de «azúcar invertido» para una mezcla de D-glucosa y D-fructosa se originó de la observación experimental de que el signo de la rotación óptica de la mezcla de reacción cambia de (+) a (−) al hidrolizar la sacarosa. La rotación específica de la sacarosa es de +66,5°, mientras que las rotaciones de la D-glucosa y la D-fructosa son, respectivamente, de +52,7° y −92,4°. Prediga el valor de la rotación específica del azúcar invertido.**

b **La sacarosa cristaliza mucho más fácilmente que la mayoría de azúcares, y este hecho se ha relacionado con la ausencia de mutarrotación. ¿Cómo podría contribuir este hecho a la facilidad de cristalización?**

La ruptura de los enlaces glicosídicos por enzimas específicas es otro método que se ha utilizado para obtener correlaciones configuracionales. La sacarosa, por ejemplo, es hidrolizada por la enzima α-D-glucosidasa, pero no por la β-D-glucosidasa *(emulsina)*, y este resultado indica la configuración de α-glucósido. Análogamente, la hidrólisis de la sacarosa por la *invertasa*, una enzima que fragmenta los β-D-fructósidos, indica que la fructosa se encuentra como anómero β.

Los tamaños de anillo de las unidades de monosacárido de la sacarosa se determinaron por metilación de los grupos hidroxilo libres seguida de degradación de la octametilsacarosa resultante. Los productos indican que el componente glucosa es un anillo de seis miembros y que la fructosa es un anillo de cinco miembros. La sacarosa se nombra, por consiguiente, como un β-D-fructofuranósido de α-D-glucopiranosilo o como un α-D-glucopiranósido de β-D-fructofuranosilo.



2,3,4,6-Tetra-O-metil-D-glucopiranosa

1,3,4,6-Tetra-O-metil-D-fructofuranosa

PROBLEMA 15-33 **Indique el curso de la ruptura oxidante de la sacarosa mediante peryodato.**

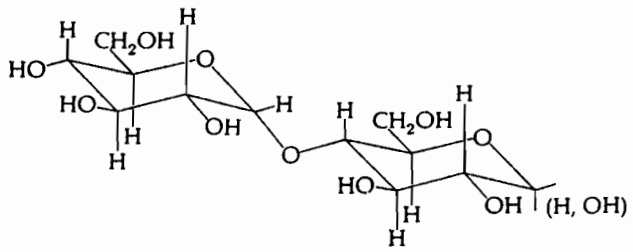
PROBLEMA 15-34 **Para determinar la estructura de la lactosa, se utilizaron los siguientes datos experimentales. Utilice esta información para establecer su estructura.**

- **i La hidrólisis de la lactosa mediante la enzima emulsina o ácido diluido produce cantidades equivalentes de D-glucosa y D-galactosa.**
- **ii La lactosa es un azúcar reductor.**
- **iii La metilación de la lactosa con sulfato de dimetilo seguida de hidrólisis conduce a 2,3,6-tri-O- metil-D-glucosa y 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-galactosa.**
- **iv La oxidación suave de la lactosa con agua de bromo seguida de metilación e hidrólisis conduce a ácido 2,3,5,6-tetra-O-metil-D-gulónico y a 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-galactosa.**

B. Otros oligosacáridos

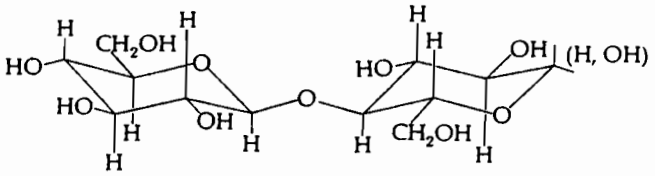
La *maltosa* es un disacárido obtenido por hidrólisis parcial del almidón (sección 15-3C). Una hidrólisis posterior muestra que la maltosa está compuesta de dos moléculas de D-glucosa.

La elucidación estructural indica que el carbono anomérico de un monosacárido está conectado al carbono número cuatro del otro. La enzima *maltosa* rompe específicamente el enlace α-glucosídico de la maltosa.



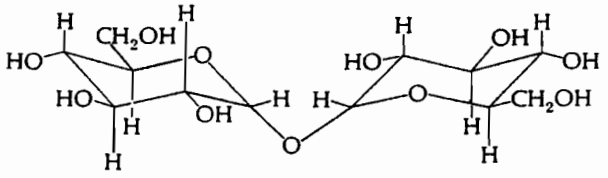
Maltosa
(4-O-α-D-Glucopiranosil-D-glucopiranosa)*

La *celobiosa* es un disacárido de la D-glucosa que difiere de la maltosa en que la unión glucosídica es β. No se ha encontrado nunca libre en la naturaleza, obteniéndose por hidrólisis parcial de la celulosa (sec. 15-3*D*).



Celobiosa
(4-O-β-D-Glucopiranosil-D-glucopiranosa)

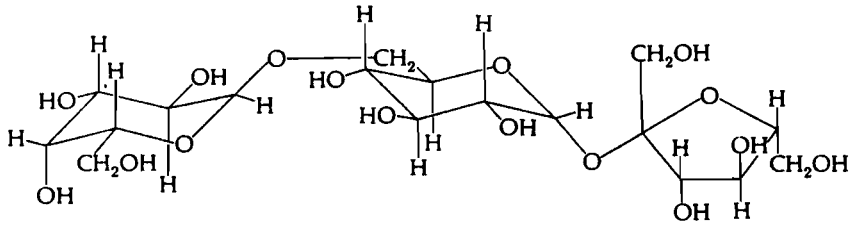
El azúcar más importante encontrado en el sistema circulatorio de los insectos es la α,α-*trehalosa*, otro disacárido de la glucosa. Se cree que es la fuente de energía de los insectos, y es también una reserva de carbohidrato en los huevos, larvas y pupas de insectos. En el reino vegetal, la α,α-*trehalosa* se encuentra en hongos y levaduras.



α,α-Trehalosa
(α-D-Glucopiranósido de 1-O-α-D-glucopiranosilo)

El trisacárido *rafinosa* se encuentra muy repartido en las plantas, si bien está presente en muy bajas concentraciones. Normalmente se recupera de las aguas madres (melazas) durante la cristalización de la sacarosa. La rafinosa consta de una molécula de D-galactosa, una de D-glucosa y una de D-fructosa, ordenadas de manera que la galactosa está unida al carbono número seis de la glucosa, y ésta a la fructosa como en la sacarosa.

* Los oligosacáridos se nombran como glicosil aldosas o cetosas si son reductores o como aldósidos o cetósidos de glicosilo si son no-reductores. El nombre de la maltosa indica que el grupo glucopiranosilo está conectado mediante un átomo de oxígeno en configuración α a la posición 4 de la porción de glucopiranosa de la molécula.



Rafinosa
(β-D-Fructofuranósido de O-α-D-galactopiranosil
[1→6]-α-D-glucopiranosilo)*

PROBLEMA 15-35

¿Cuáles de los siguientes oligosacáridos son azúcares reductores?

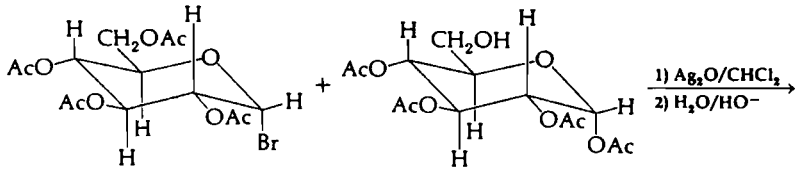
a Maltosa

b Celobiosa

c α,α-Trehalosa

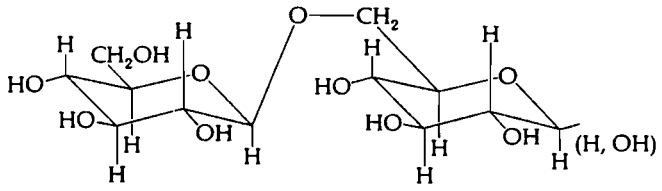
d Rafinosa

La síntesis de oligosacáridos puede llevarse a cabo mediante las mismas clases de reacciones que se utilizan para la formación de glicósidos simples (sec. 15-2G). A medida que los compuestos se vuelven más complejos, las reacciones secundarias y las mezclas de isómeros provocan un descenso en el rendimiento del material deseado. Uno de los métodos de síntesis más útiles implica la formación de un enlace glicosídico entre un halogenuro de glicosilo y un monosacárido parcialmente protegido. La *genciobiosa*,. el carbohidrato constituyente de muchos glicósidos, se ha preparado por este método.



Bromuro de tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo

1,2,3,4-Tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosa



Genciobiosa
(6-O-β-D-Glucopiranosil-D-glucopiranosa)

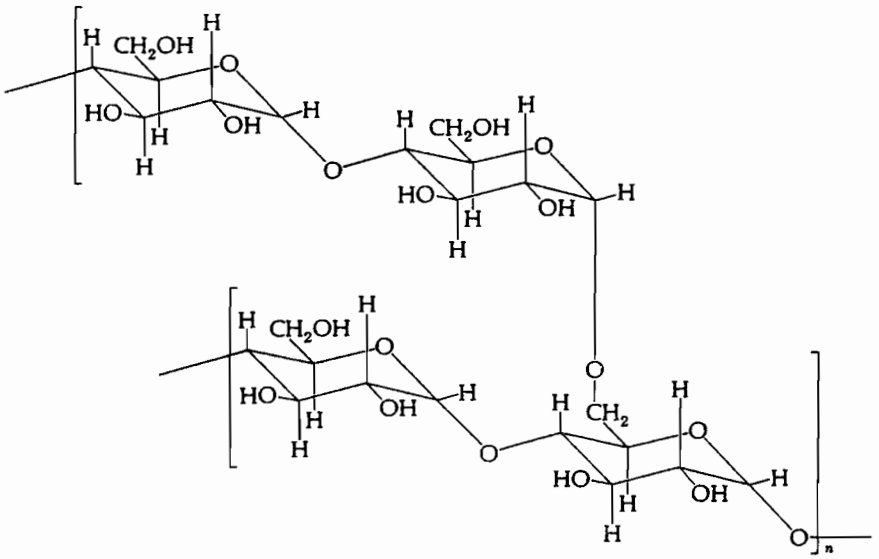
* La designación (1→6) indica que la posición 1 del grupo galactopiranosilo está conectada, a través de un átomo de oxígeno, a la posición 6 del grupo glucopiranosilo.

C. Almidón

El almidón es el poliglucósido de elevado peso molecular mediante el cual las plantas almacenan carbohidratos. Las plantas y los animales poseen enzimas que hidrolizan el almidón a mono- y oligosacáridos específicos a medida que se necesitan. La α-*amilasa*, una enzima que se encuentra en la saliva y en el jugo pancreático, convierte el almidón en una mezcla de maltosa y glucosa como parte del proceso digestivo. La enzima β-*amilasa*, que se encuentra en las plantas, hidroliza el almidón a maltosa. La malta derivada de la cebada es la fuente normal de β-amilasa durante la preparación de la cerveza.

El almidón es un sólido no cristalino, parcialmente soluble en agua, que se encuentra en las plantas en forma de pequeños gránulos localizados principalmente en las raíces. Un almidón típico está compuesto por alrededor de un 25 por 100 de *amilosa*, un polisacárido lineal, y un 75 por 100 de *amilopectina*, un material ramificado. Las unidades de D-glucosa de la amilosa están unidas por el átomo de carbono anomérico (número uno) de una unidad al carbono número cuatro de otra. La cadena de α-glucósido forma una hélice con seis unidades de glucosa por vuelta. El color azul oscuro característico desarrollado por el almidón en presencia de yoduro se cree que es debido a un complejo que se forma cuando se retiene una especie I_5^- en el interior de la espiral de poliglucósido (fig. 15-4).

La amilopectina, el componente insoluble en agua del almidón, difiere de la amilosa en que una cadena lateral de poliglucósido está conectada al átomo de carbono número seis de aproximadamente una de cada veinticinco unidades de glucosa. La ramificación inhibe la formación de hélice. Con yoduro forma un complejo rojo más bien débil. Las características estructurales generales de la amilopectina fueron demostradas por el aislamiento, mediante metilación y posterior hidrólisis de 2,3,6-tri-O-metil-D-glucosa además de algo de 2,3-di-O-metil-D-glucosa y 2,3,4,6-tetra-O-metil-D-glucosa.



Amilopectina

PROBLEMA 15-36

a Indique de qué manera los tres fragmentos de polimetil glucosa obtenidos por metilación e hidrólisis de la amilopectina apoyan la estructura propuesta.

b ¿En qué diferirían los productos de un tratamiento similar de la amilosa?

PROBLEMA 15-37

¿Cómo podrían las diferencias estructurales generales entre la amilosa y la amilopectina justificar la marcada diferencia entre las solubilidades en agua de los dos compuestos?

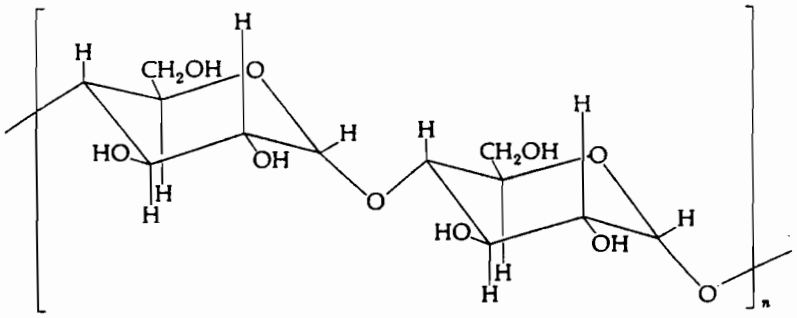
Los enlaces 1,4-glucosídicos del almidón son más fáciles de romper que los enlaces 1,6. La hidrólisis suave con ácido diluido produce *dextrina*, una mezcla de maltosa, D-glucosa y oligosacáridos ramificados. La dextrina es con frecuencia un componente de las dietas infantiles porque se digiere fácilmente. Las *ciclodextrinas* (cicloamilosas) son oligosacáridos cíclicos de D-glucosa que normalmente constan de seis a ocho unidades de glucosa. Estos compuestos poseen estructuras con forma de rosquilla relativamente rígidas, y han despertado interés como posibles agentes complejantes naturales similares a los éteres corona y los criptandos (sección 9-3*D*).

Los almidones, además de su consumo como fuentes de carbohidratos, se utilizan en los alimentos como agentes espesantes y gelificantes. La aplicación no nutritiva más importante del almidón es como apresto para mejorar las cualidades de resistencia de los tejidos y las cualidades de escritura de las superficies de papel.

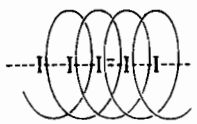
El *glucógeno*, que se encuentra en los músculos y en el hígado, es la versión animal del almidón. La estructura de 1,4- y 1,6-poliglucósido es similar a la

FIGURA 15-4

Amilosa y el complejo azul de yoduro y almidón.



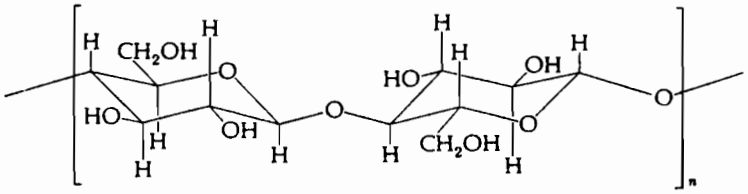
Amilosa



amilopectina, aunque el glucógeno es incluso más ramificado. Se cree que la estructura ramificada permite encajar de forma más específica (sec. 16-3*C*) las enzimas hidrolíticas con el sustrato.

D. Celulosa

La celulosa es el principal componente de las paredes celulares en las plantas. La madera consta de un 40-50 por 100 de celulosa, y el algodón y el lino contienen más de un 90 por 100 de celulosa. La hidrólisis exhaustiva de la celulosa produce D-glucosa. La estructura de la celulosa es una secuencia lineal de unidades de glucosa unidas por enlaces 1,4-glucosídicos. La celulosa difiere de la amilosa del almidón en que todas las configuraciones glucosídicas son β.



Celulosa

La estructura de poli-β-glucósido es una configuración favorable a causa de que todos los sustituyentes son ecuatoriales. El análisis por rayos X ha confirmado que la celulosa existe en forma de largas cadenas paralelas que se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno. Los grupos de cadenas de celulosa, que se denominan *fibrilas* y poseen un diámetro aproximado de 200 A (20.000 pm), justifican el carácter fibroso de los materiales vegetales. La rigidez estructural de la madera se atribuye, en parte, a las contribuciones adicionales de la *lignina* (fenoles poliméricos) y las hemicelulosas que conectan las cadenas de poliglucósidos mediante entrecruzamientos (sec. 20-1*A*).

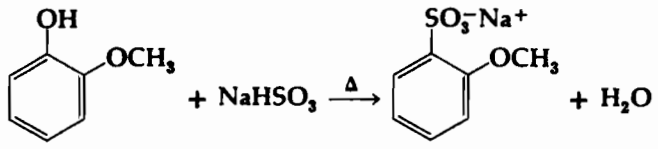
La resistencia general a las reacciones químicas se halla aparentemente asociada a la estructura fibrosa de la celulosa. La mayoría de los reactivos no pueden penetrar a través de la superficie de las fibrilas. La alquilación y la acilación de la celulosa tienen lugar, pero generalmente sólo en algunos de los grupos hidroxilo externos. La hidrólisis de la celulosa (sacarificación), como fuente de oligosacáridos para alimentación animal y materias primas químicas, está despertando un creciente interés, pero en la actualidad no es un proceso industrial importante. En el capítulo 20 veremos que ciertas modificaciones químicas de la celulosa son importantes para la producción de tejidos y materiales plásticos.

El uso químico más importante de la madera es como fuente de celulosa. Los aceites y resinas tales como los terpenos (sec. 11-5) se eliminan primero por tratamiento con vapor de agua (arrastre en corriente de vapor) de la pulpa de madera cruda. Un tratamiento químico elimina luego los componentes no celulósicos, principalmente lignina, y permite la recuperación de fibras de celulosa pura que se utilizan en la fabricación de papel de alta calidad y de otros derivados de la celulosa.

La deslignificación de la madera se lleva a cabo por dos procesos químicos. El proceso *kraft*, o del sulfato, es una modificación del antiguo proceso de la sosa. El hidróxido, en presencia de sulfuro para mantener una concentración de HO^- relativamente constante, hidroliza la lignina y solubiliza los componentes fenólicos en forma de fenóxidos. En el *proceso del sulfito*, con una solución alcalina de bisulfito se sulfonan los grupos aromáticos derivados de la lignina, y los productos son separados en forma de sales de ácido sulfónico solubles en agua.

PROBLEMA 15-38 **¿Por qué las moléculas de celulosa se mantienen relativamente intactas a lo largo del enérgico proceso de obtención de la pulpa?**

PROBLEMA 15-39 **Se cree que la sulfonación de los compuestos fenólicos de la lignina transcurre mediante un mecanismo que implica la adición de sulfito a un intermedio carbonílico. Sugiera una vía mecanística para este proceso.**

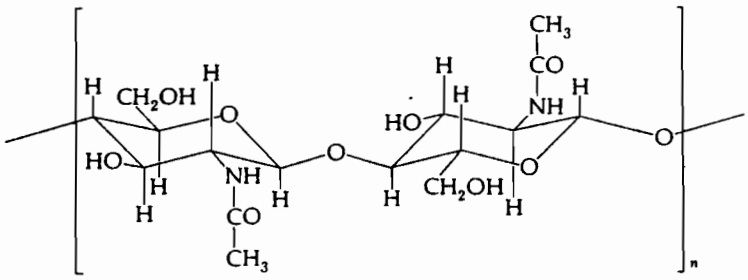


La hidrólisis biológica de la celulosa es efectuada por un grupo de enzimas conocido como las *celulasas*. Las celulasas, que son producidas por bacterias y hongos, son capaces de romper el enlace β-glucosídico. Animales rumiantes, como las vacas, así como insectos nocivos, como las termitas, son capaces de utilizar celulosa como fuente de glucosa porque poseen bacterias parásitas que aportan las celulasas.

E. Otros polisacáridos

La *quitina* es el más abundante de los aminopolisacáridos. Al igual que la celulosa, la quitina es un polisacárido estructural importante. Los caparazones duros de muchos insectos y animales marinos están compuestos por alrededor de un 30 por 100 de quitina.

La hidrólisis ácida de la quitina produce cantidades equimolares de glucosamina y ácido acético. Una ruptura más cuidadosa del polisacárido proporciona la unidad monómera real, 2-acetamido-2-desoxi-D-glucosa. La quitina es un poli-β-glicósido que posee enlaces 1,4-glicosídicos.

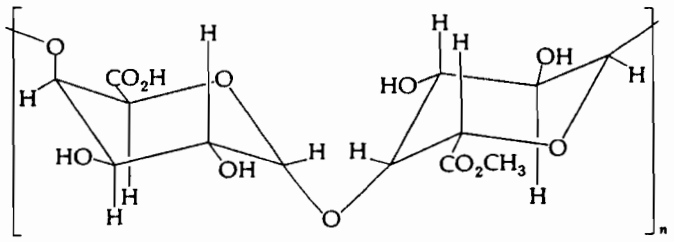


Quitina

El *liquenano* es un polisacárido que se encuentra en el musgo. Es un poli-β-D-glucósido que difiere de la celulosa en que existen tanto enlaces 1,3 como 1,4. Los estudios estructurales muestran que el liqueano consiste en unidades repetitivas de celotriosa (1,4-β-tri-D-glucósido) que están unidas entre sí por enlaces 1,3-β-D-glucosídicos. Los estudios sobre el liquenano demostraron por primera vez que las enzimas que hidrolizan enlaces glicosídicos son específicas tanto respecto a la configuración como respecto a la estructura real del glicósido.

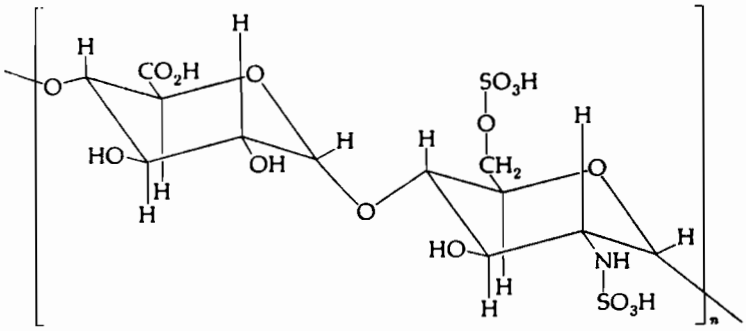
PROBLEMA 15-40 **Dibuje la unidad estructural repetitiva del liquenano.**

Las *pectinas* son ácidos poliurónicos que abundan en frutas como las manzanas y las variedades de cítricos. Si bien se ha identificado una gran variedad de pectinas diferentes, los polisacáridos del ácido D-galacturónico son los más comunes. Las pectinas de los cítricos consisten principalmente en ácidos D-galacturónicos enlazados 1,4-α, en los que algunos de los grupos carboxilo están metilados. Las pectinas son muy utilizadas como agentes gelificantes en las mermeladas de frutas.



Estructura parcial de la pectina de los cítricos

La *heparina* es un polisacárido complejo que desempeña un importante papel en la regulación de la coagulación de la sangre, utilizándose clínicamente como anticoagulante. El principal componente estructural repetitivo de la heparina es un ácido glucurónico conectado a una glucosamina. También se encuentra en el polisacárido un grado variable de sulfonación.



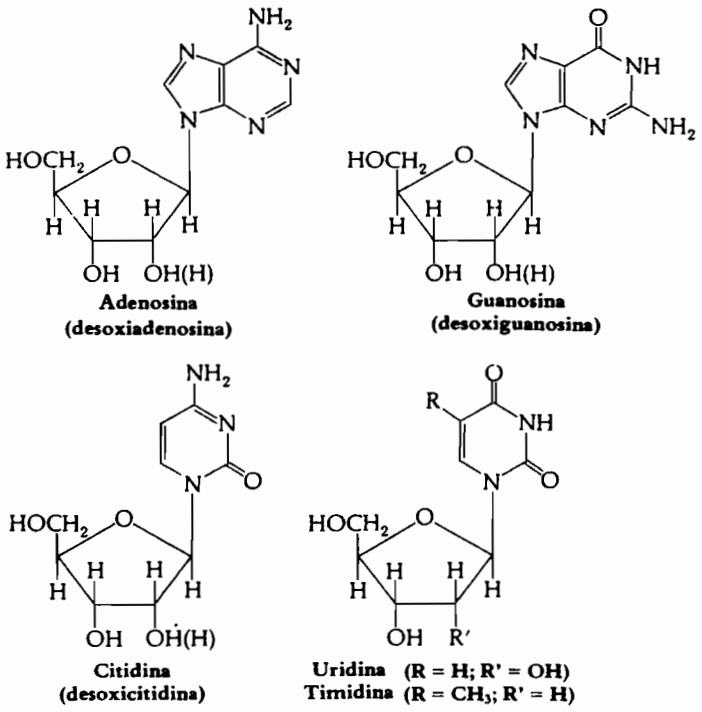
Estructura parcial de la heparina

15-4 NUCLEOSIDOS Y NUCLEOTIDOS

Los términos «nucleósido» y «nucleótido» se refieren estrictamente a los glicósidos de purina y pirimidina (sec. 13-9) derivados de los ácidos nucleicos (sección 16-3*D*). No obstante, se ha convertido en una práctica común el incluir en la clasificación de nucleótidos algunas de las coenzimas estructuralmente relacionadas que se encuentran en las células. La característica estructural común de todos estos compuestos es la presencia de un carbohidrato, generalmente ribosa o desoxirribosa, unido a una amina heterocíclica.

FIGURA 15-5

Nucleósidos derivados de ácidos nucleicos.



Adenosina (desoxiadenosina)

Guanosina (desoxiguanosina)

Citidina (desoxicitidina)

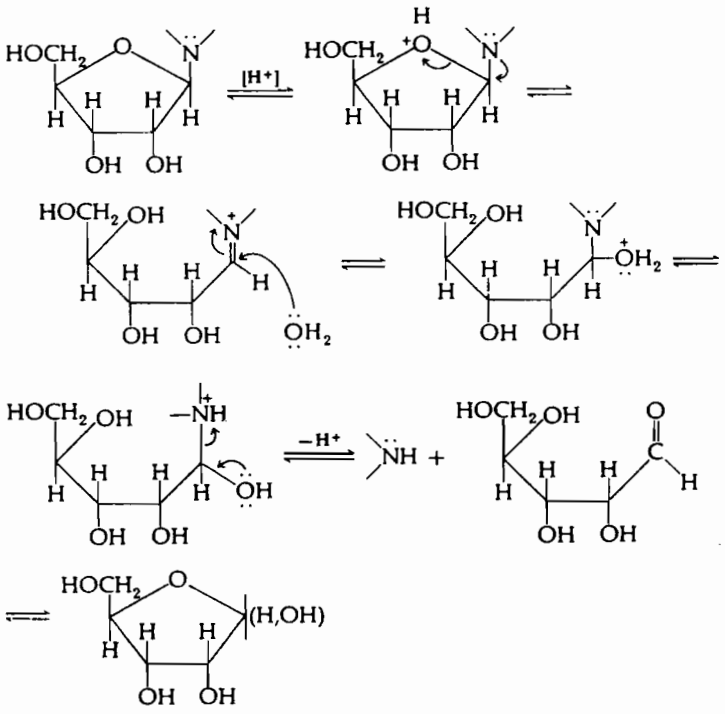
Uridina (R = H; R' = OH)
Timidina (R = CH_3; R' = H)

A. La estructura de los nucleósidos

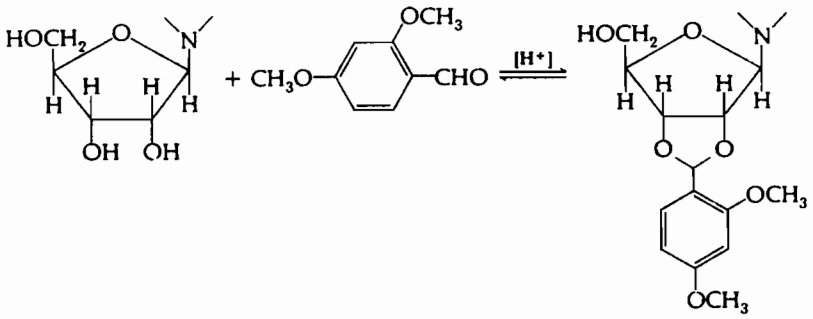
Los principales nucleósidos son derivados β-glicosídicos de la D-ribosa o de la D-2-desoxirribosa. La aglicona (sec. 15-2G), una base de purina o pirimidina, está conectada al carbohidrato a través de uno de los átomos de nitrógeno heterocíclicos. Las bases púricas principales son la *adenina* y la *guanina*; las bases pirimidínicas son la *citosina* y la *timina* en los 2-desoxirribósidos y la citosina y el *uracilo* en los ribósidos. La figura 15-5 muestra los nucleósidos comunes.

B. Química de los nucleósidos

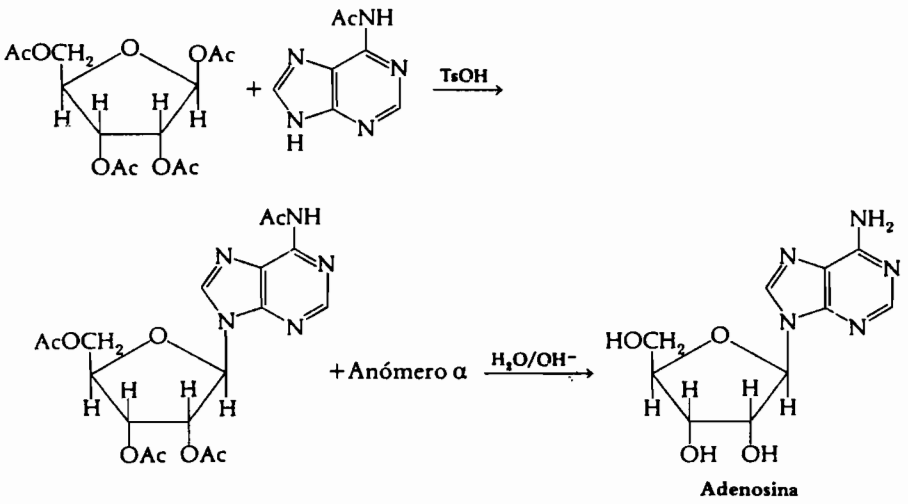
Los nucleósidos se hidrolizan fácilmente por acción de ácidos diluidos, pero, al igual que los glicósidos oxigenados análogos, son relativamente estables frente a las bases. Se cree que el mecanismo de la hidrólisis transcurre a través de la protonación del átomo de oxígeno acetálico seguida de la apertura del anillo del carbohidrato y posterior ruptura hidrolítica del enlace al heterociclo nitrogenado.



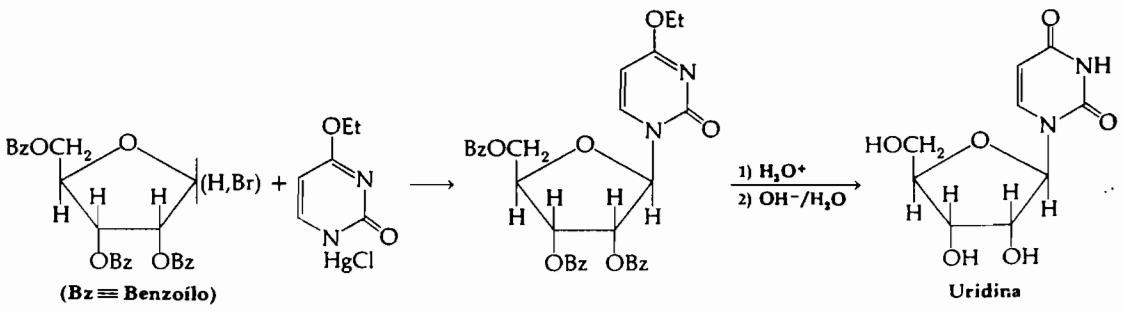
Muchas de las manipulaciones sintéticas de los nucleósidos requieren que los grupos hidroxilo del monosacárido estén protegidos. Algunos benzaldehídos sustituidos han mostrado ser protectores eficaces a causa de su fácil eliminación con ácido diluido. También se usan los derivados acetilantes, si bien su baja selectividad conduce a menudo a acetatos mixtos.



Se han preparado nucleósidos mediante una variedad de métodos sintéticos. La sustitución catalizada por ácido mediante un nucleófilo nitrogenado sobre el monosacárido es análoga a la formación de glicósidos unidos por oxígeno (sección 15-2G). Generalmente, se obtiene una mezcla de los anómeros α y β.

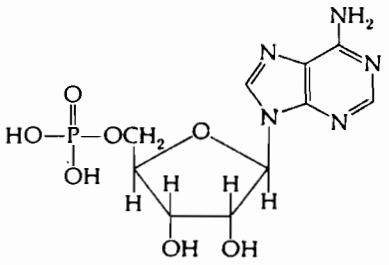


Las sales mercúricas de las bases nitrogenadas permiten un control relativamente bueno de la estereoquímica y selectividad por parte del nucleófilo nitrogenado. El átomo de nitrógeno que soporta el átomo de mercurio es el que se une al monosacárido.

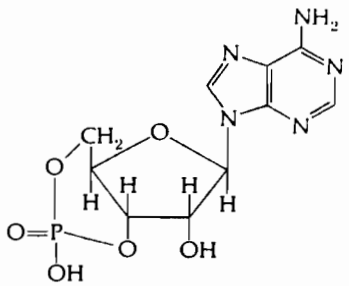


C. Nucleótidos

Los nucleótidos son ésteres fosfóricos de los nucleósidos, y son ácidos debido a los grupos hidroxilo del fosfato. La adenosina, por ejemplo, puede aislarse en forma de monofosfato, denominado monofosfato de adenosina (AMP) o ácido 5′-adenílico. La esterificación en la posición 5′ es común en los nucleótidos de adenosina, aunque también existen los ácidos 2′- y 3′-adenílicos. En ciertas células se encuentra un monofosfato cíclico de adenosina, el 3′,5′-fosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico), del que se cree que desempeña un papel en la transmisión de informática genética.



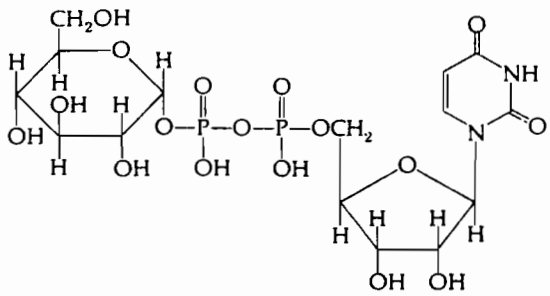
Monofosfato de adenosina (AMP)



3′,5′-Monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico)

PROBLEMA 15-41 | **¿Existirán como fosfatos disociados los nucleótidos que se encuentran en los sistemas biológicos (pH 6-8)?**

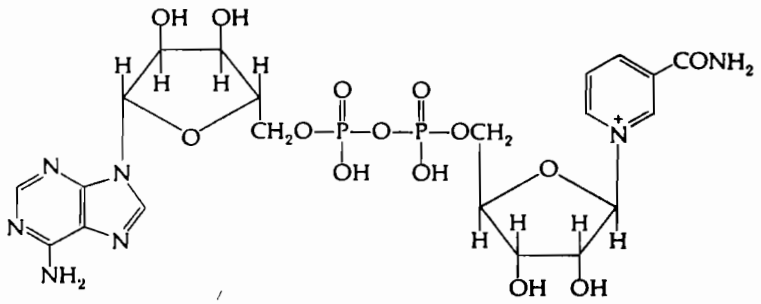
La adenosina existe también en forma de un 5′-difosfato (ADP) y como 5′-trifosfato (ATP). En la sección 8-9*B* vimos que el ATP es un transportador de fosfato en muchas reacciones enzimáticas y que la interconversión ATP-ADP es una fuente importante de energía para los procesos biológicos. Otra función importante de muchos de los nucleótidos es la de servir como transportadores de moléculas específicas durante la biosíntesis. El difosfato de uridina, por ejemplo, es un transportador específico de unidades de glucosa en la síntesis del polisacárido glucógeno.



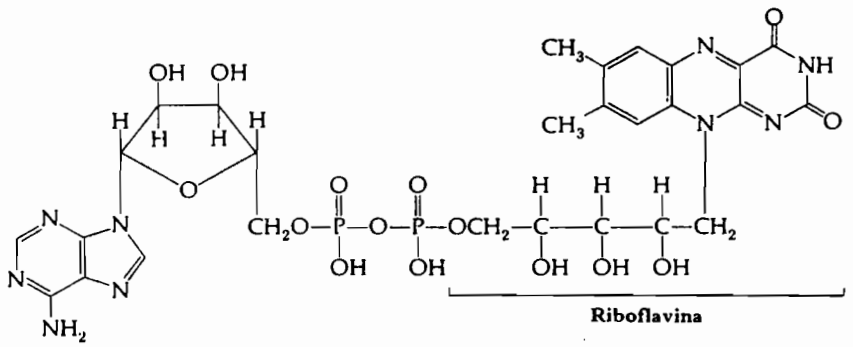
Glucósido del difosfato de uridina

PROBLEMA 15-42 **El difosfato de citidina es un transportador de colina en ciertos procesos biológicos. Represente la estructura del difosfato de citidina y colina.**

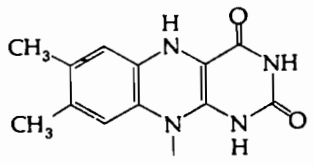
Las coenzimas *dinucleótido de adenina y nicotinamida* (NAD^+) y *dinucleótido de adenina y flavina* (FAD) son nucleótidos muy importantes, responsables de la transferencia electrónica en la oxidación-reducción biológica. En la sección 7-4C vimos que la reducción por transferencia de hidruro desde el grupo dihidronicotinamida puede transcurrir estereoespecíficamente. El componente heterocíclico del FAD, isoaloxazina, también experimenta oxidación-reducción.



Dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD^+)



Dinucleótido de adenina y flavina (FAD)



Grupo isoaloxacina reducido del $FADH_2$

PROBLEMA 15-43 **El monofosfato de riboflavina, una parte del FAD, se clasifica normalmente como un mononucleótido, pero no encaja en la definición estricta de los nucleótidos (tampoco la riboflavina es un nucleósido en sentido estricto). ¿Qué características estructurales lo hacen diferente de los nucleótidos (o nucleósidos)?**

15-5 LUZ SOLAR, CARBOHIDRATOS Y ENERGIA

La principal fuente de energía requerida para los procesos vitales es la luz solar captada a través de la *fotosíntesis*, proceso mediante el cual las plantas verdes y ciertas algas, bacterias y otros organismos fotosintéticos convierten la energía del sol en energía de enlaces químicos. Los carbohidratos son el almacén para esta energía.

La fotosíntesis y la posterior utilización de la energía almacenada —glicólisis y respiración— han sido extensamente investigadas a causa de su importancia fundamental para la vida. Hoy en día sabemos ya mucho sobre las transformaciones que tienen lugar durante estos complejos procesos. Al considerar brevemente su química, es importante recordar que cada reacción es dirigida por catalizadores biológicos muy sofisticados, conocidos como *enzimas* (sec. 16-3*C*).

A. Fotosíntesis

Si bien Priestley ya observó que las hojas verdes suministran una atmósfera capaz de mantener la combustión, no fue hasta mediados del siglo diecinueve cuando se estableció la relación entre luz solar y producción de oxígeno y materiales orgánicos. Sabemos ahora que la fotosíntesis tiene lugar en los cloroplastos de las plantas verdes y que la clorofila (sec. 11-4*D*) es responsable de la absorción de la luz del sol. Más aún, las reacciones químicas que en las plantas verdes convierten el agua y el dióxido de carbono en hexosas, son endoérgicas. La luz del sol es la fuente de energía del proceso.

$$6H_2O + 6CO_2 \xrightarrow{\text{Luz}} C_6H_{12}O_6 + 6O_2$$

$\Delta G^\circ \approx 686$ kcal/mol (2870 kJ/mol)

La fotosíntesis se divide normalmente en dos fases. La primera, conocida como de las *reacciones luminosas*, consiste en la captura de energía de la luz. El agua se oxida dando oxígeno en una de las reacciones luminosas. La reducción correspondiente es la conversión del $NADP^+$ (fosfato del dinucleótido de adenina y nicotinamida —un derivado del NAD^+ con fosfato en la posición 2′ de la adenosina) en NADPH.

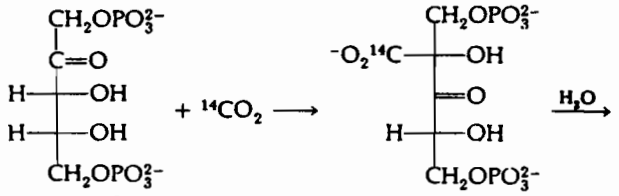
$$H_2O + NADP^+ \xrightarrow{\text{Luz}} \tfrac{1}{2}O_2 + NADPH + H^+$$

La conversión del ADP y fosfato inorgánico en ATP (fosforilación, sec. 8-9*B*) es la segunda parte de la reacción luminosa. El proceso, conocido como *fotofosforilación*, está acoplado con la fotorreacción de oxidación-reducción. Las reacciones luminosas pueden expresarse en una única ecuación.

$$H_2O + NADP^+ + ADP + H_2PO_4^- \xrightarrow{\text{Luz}} \tfrac{1}{2}O_2 + NADPH + ATP + H_3O^+$$

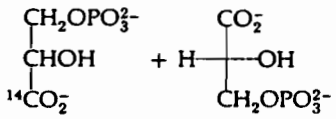
El NADPH y el ATP producidos en las reacciones luminosas poseen la energía absorbida de la luz solar. Estos compuestos proporcionan la energía para la segunda fase de la fotosíntesis: la utilización de dióxido de carbono para, en definitiva, producir hexosas y polihexosas en una serie de *reacciones oscuras*.

Melvin Calvin recibió el premio Nobel de química en 1961 por su trabajo sobre la elucidación del papel del CO_2 en la fotosíntesis. Cuando se iluminan plantas verdes (algas) en presencia de dióxido de carbono marcado con ^{14}C, el carbono radiactivo se detecta primero en el 3-fosfoglicerato. Se cree que este compuesto se origina de la isomerización y carboxilación del derivado de cetopentosa 1,5-difosfato de ribulosa, seguida de ruptura hidrolítica del aducto intermedio.



1,5-Difosfato de ribulosa

1,5-Difosfato de 2-carboxi-3-cetorribitol



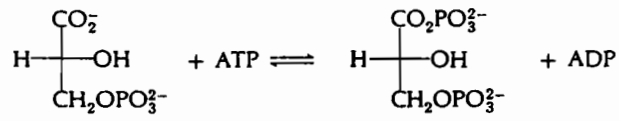
3-Fosfoglicerato

PROBLEMA 15-44

a Proponga un mecanismo para la conversión del 1,5-difosfato de ribulosa en 1,5-difosfato de 2-carboxi-3-cetorribitol.

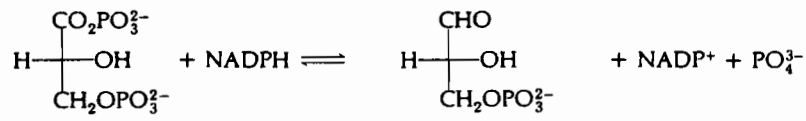
b La hidrólisis del 1,5-difosfato de 2-carboxi-3-cetorribitol es esencialmente una reacción de Claisen inversa enzimática. Sugiera un mecanismo para este proceso.

Una secuencia de reacciones características del grupo carbonilo que implica fosforilación, reducción, isomerización y condensación convierte los fragmentos de tres carbonos en fructosa, la cual se isomeriza después a glucosa.

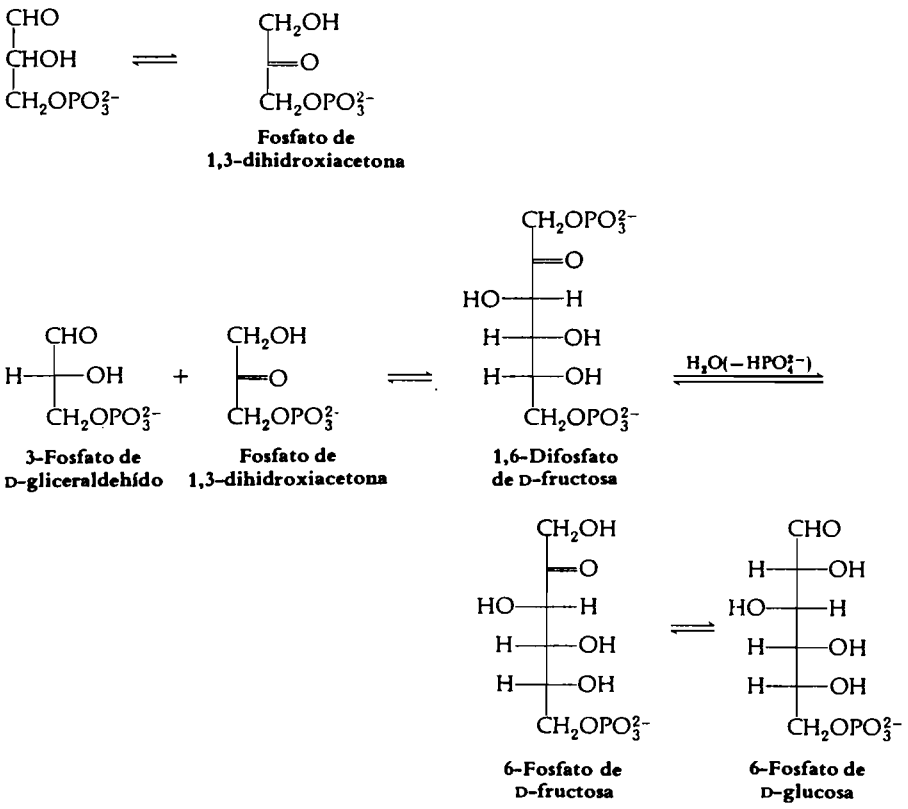


3-Fosfato de glicerato

1,3-Difosfato de D-glicerato



3-Fosfato de D-gliceraldehído



La secuencia de reacciones precedente muestra cómo se incorpora una molécula de dióxido de carbono durante la formación de la glucosa. No obstante, las reacciones oscuras de la fotosíntesis deben justificar la utilización de seis moléculas de CO_2 en la síntesis de una hexosa. Para justificar este hecho se propuso un mecanismo cíclico. Cada ciclo implica una serie de reacciones semejantes a las aldólicas de fosfatos desde C_3 hasta C_7 y da cuenta de la utilización de una molécula de dióxido de carbono al tiempo que regenera 1,5-difosfato de ribulosa para iniciar un nuevo ciclo. Una sucesión de seis *ciclos de Calvin* justifica el consumo de 6 moles de CO_2 y 12 moles de agua en la formación de 1 mol de fructosa.

$$6CO_2 + 18ATP + 12NADPH + 12H^+ + 12H_2O$$
$$\Downarrow$$
$$\text{D-Fructosa} + 18ADP + 12NADP^+ + 18\ \text{Fosfatos}$$

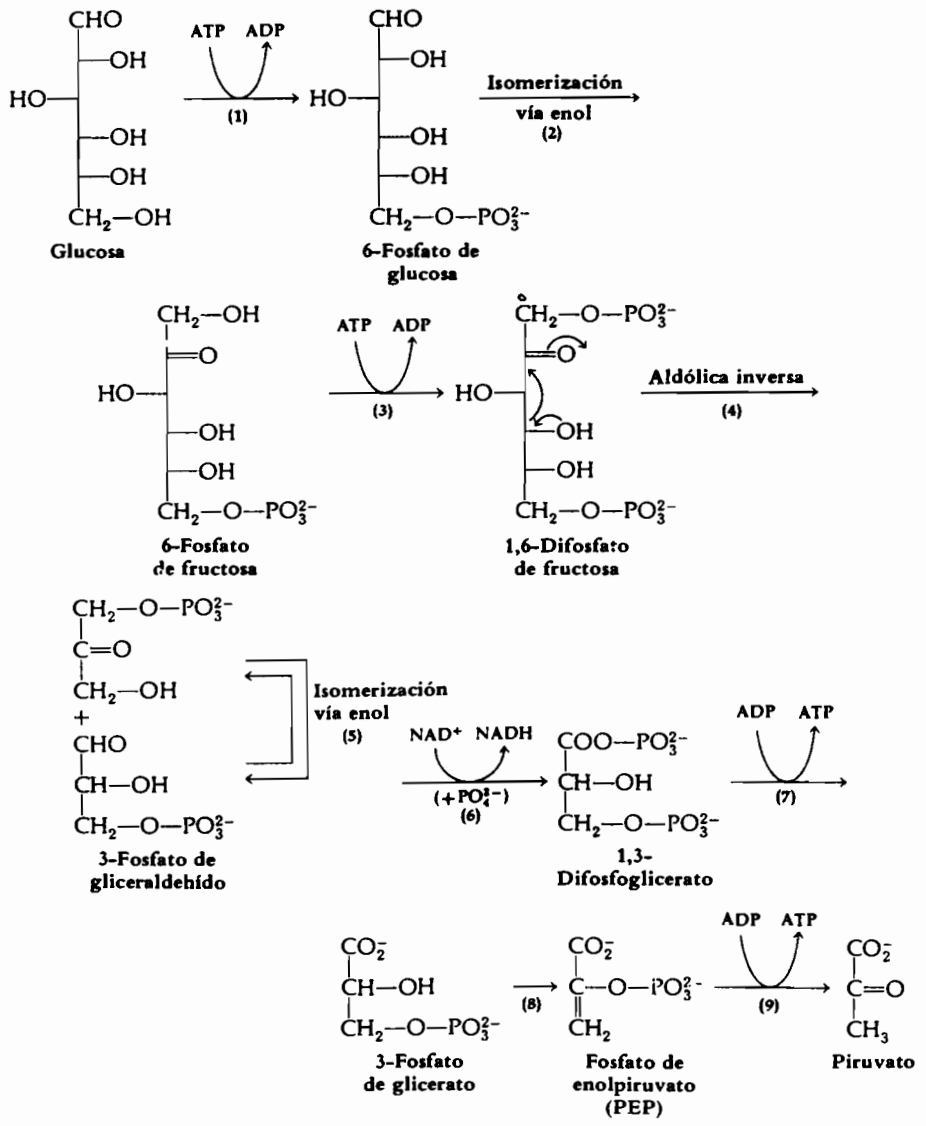
PROBLEMA 15-45 **El oxígeno producido durante la fotosíntesis podría proceder del agua o del dióxido de carbono que una planta requiere como producto de partida. Dos experimentos diferentes de marcaje isotópico confirmaron que el agua es la fuente de oxígeno. Sugiera cuáles fueron estos experimentos.**

B. Glicólisis y energía metabólica

La glicólisis es uno de los mecanismos mediante los cuales los organismos obtienen la energía que está almacenada en las moléculas de los carbohidratos. Una secuencia de pasos enzimáticos convierte la glucosa en piruvato, por un proceso anaerobio (sin aire). Las reacciones químicas están íntimamente relacionadas con las que conducen a la producción de glucosa durante la fotosíntesis. La energía liberada en estas reacciones se utiliza para reducir NAD a NADH, así

FIGURA 15-6

El proceso de la glicólisis.

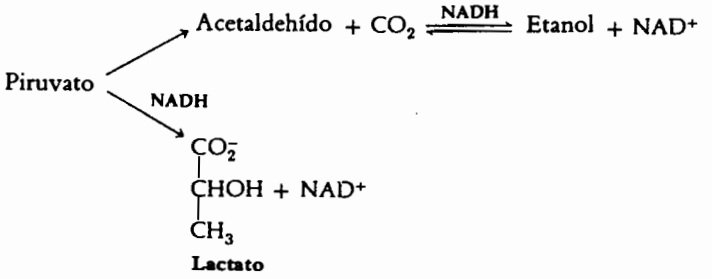


como para producir ATP, el principal compuesto utilizado para la transferencia de energía en el metabolismo. El proceso de la glicólisis se ha representado en la figura 15-6. Obsérvese la convención bioquímica común de utilizar flechas curvas para indicar componentes que participan en reacciones específicas.

La degradación central en la glicólisis (fig. 15-6) es la ruptura mediante una aldólica inversa (reacción 4) de una hexosa a dos moles de triosa. Ambos fragmentos de triosa continúan la secuencia hacia piruvato mediante la isomerización 5, en la que el carbonilo se enoliza a un endiol y después se reprotona en sentido opuesto. El mismo mecanismo se da en la reacción 2. Dos moléculas de hexosa utilizan ATP para fosforilar grupos hidroxilo (1 y 3), y dos triosas (7 y 9) regeneran el ATP por eliminación del fosfato. Dado que existe doble número de moléculas de triosa que de hexosa, el resultado es una ganancia neta de dos moléculas de ATP, que se almacenan para ser utilizadas en su momento como fuente de energía.

En la oxidación de un aldehído a un derivado de ácido (reacción 6), se reduce el NAD^+, obteniéndose así energía. Esta energía permite la transformación del ion fosfato «inorgánico» estable (PO_4^{3-}) en un anhídrido fosfórico con suficiente reactividad para transferir una unidad de fosfato al ADP, creando así más ATP en el paso 7. La reacción es una *fosforilación oxidativa*. El fosfato de enol (PEP) es también un compuesto de elevado contenido energético. No sólo sirve para generar más ATP, sino también, en biosíntesis, como enol activo para la formación de enlaces carbono-carbono *vía* reacciones aldólicas y de Michael.

En la mayoría de los animales superiores, la glicólisis termina con la conversión del piruvato en lactato. Las levaduras y ciertos otros organismos transforman el piruvato en etanol y CO_2 en el proceso conocido como *fermentación*.



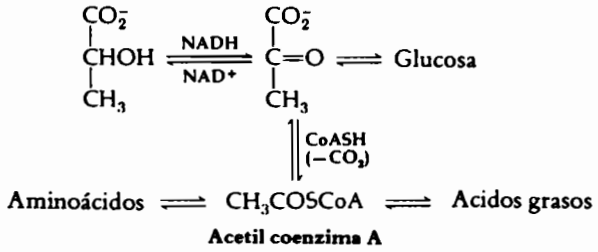
En la mayoría de los animales, la glicólisis sirve como fuente de energía para períodos de tiempo cortos en condiciones anaerobias. Ello da cuenta tan sólo de una pequeña parte de la energía potencial de la glucosa.

$$\text{Glucosa} + 2\text{ADP} + 2\text{ Fosfatos inorgánicos} \longrightarrow 2\text{ lactato} + 2\text{ ATP} + 2H_2O$$
$$\Delta G^0 = -32{,}4\text{ kcal/mol}(-135\text{ kJ/mol})$$

Vimos que la conversión de agua y dióxido de carbono en glucosa requiere 686 kcal/mol (2870 kJ/mol). La mayor parte de esta energía se libera durante la *respiración*, el proceso mediante el cual el oxígeno molecular convierte unidades acetilo en agua y dióxido de carbono.

El *ciclo de Krebs* (también conocido como ciclo del ácido tricarboxílico o como ciclo del ácido cítrico) es el mecanismo central de la respiración. El ciclo presenta una analogía muy importante con el ciclo de Calvin de la fotosíntesis en el sentido de que ambos proporcionan un mecanismo para una reacción química sin que, en la secuencia total, se consuman los componentes químicos del ciclo. Los ciclos representan sistemas catalíticos complejos.

El acetil coenzima A (sec. 8-3*D*), la materia prima para el ciclo de Krebs, se origina a partir del piruvato (o lactato) de la glicólisis, así como del metabolismo de los aminoácidos (cap. 16) y de los ácidos grasos (sec. 17-1*A*).



El acetil coenzima A entra en el ciclo mediante su reacción con el oxaloacetato. En una secuencia de reacciones que implica 10 intermedios, se liberan 2 moles de CO_2 y 1 mol de agua, además de energía. El oxaloacetato se regenera, y el ciclo se repite. Los pasos del ciclo de Krebs se han representado en la figura 15-7.

PROBLEMA 15-46 | **Comente cada uno de los pasos del ciclo de Krebs (fig. 15-7).**

15-6 RESUMEN

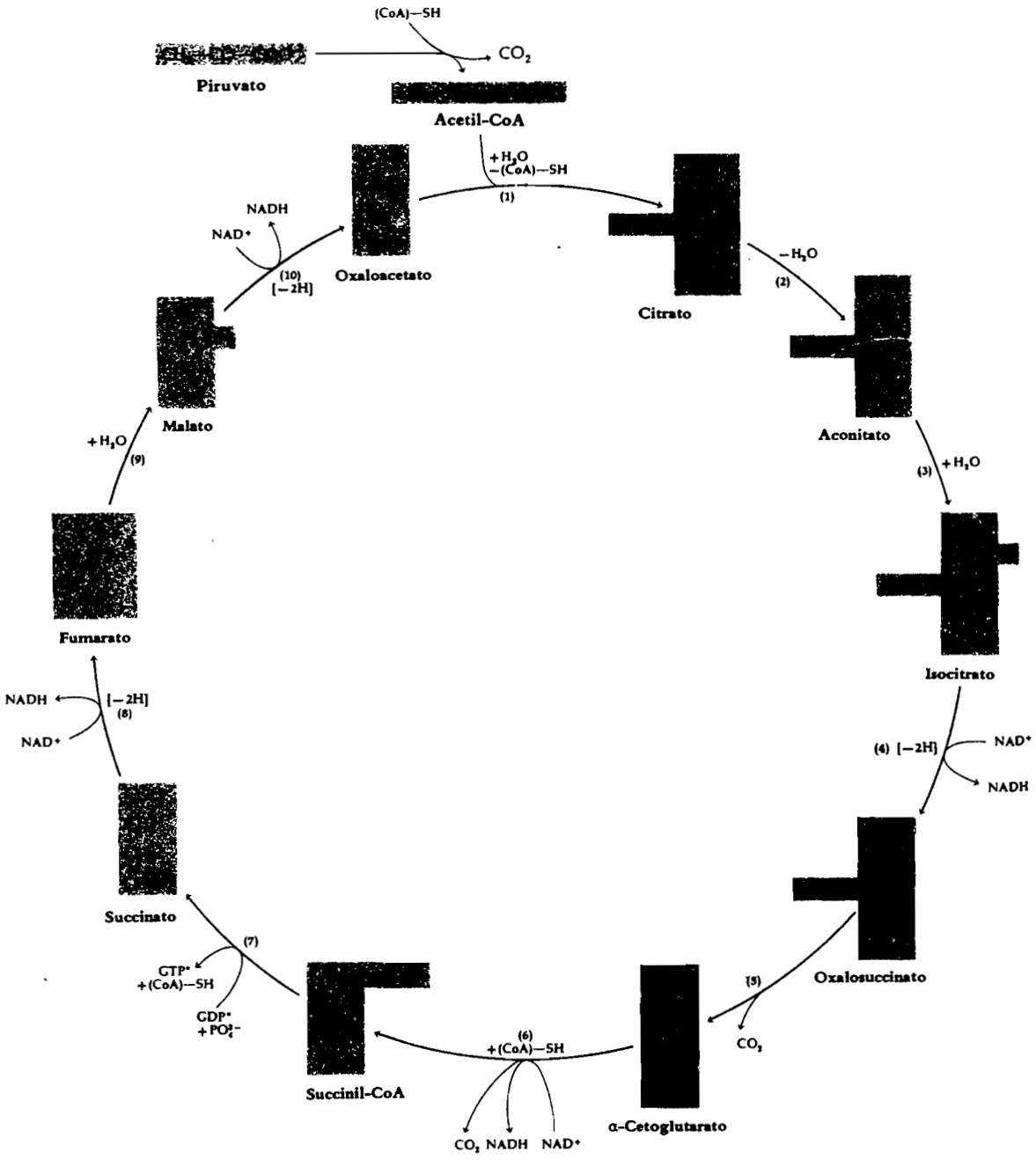
Los carbohidratos son una clase de compuestos de fórmula general $C_m(H_2O)_n$. Los más importantes son polihidroxialdehídos y polihidroxicetonas conocidos como sacáridos. La D-glucosa, el más abundante de los monosacáridos, es un aldehído de seis átomos de carbono —una aldohexosa—. No es sólo un constituyente importante de muchos oligosacáridos y polisacáridos, sino también el almacén de la energía derivada de la luz solar mediante la fotosíntesis.

La química de los carbohidratos es la química de los grupos funcionales hidroxilo y carbonilo. El grupo carbonilo de los azúcares reductores es oxidado fácilmente por oxidantes suaves para dar ácidos monocarboxílicos conocidos como ácidos aldónicos. La oxidación de ambos extremos terminales de un monosacárido da lugar a un ácido aldárico —un ácido dicarboxílico—. La reducción del grupo carbonilo produce alditoles—polihidroxialcanos.

Muchas de las propiedades físicas y químicas de los sacáridos son el resultado de una estructura cíclica hemiacetálica o hemicetálica. La mayoría de monosacáridos existen en forma de heterociclos de seis miembros (piranosa) y, en algunos casos, de cinco miembros (furanosa). Las unidades de monosacárido de los oligo- y polisacáridos están unidas entre sí mediante enlaces tipo hemiacetal y hemicetal (enlaces glicosídicos).

FIGURA 15-7

Ciclo de Krebs (acido cítrico).



* Difosfato de guanosina (GDP) y trifosfato de guanosina (GTP).

Los importantes polisacáridos almidón y celulosa son poliglucósidos. Sus propiedades físicas marcadamente diferentes se atribuyen a las diferentes configuraciones del átomo de carbono quiral (carbono anomérico) del enlace glucosídico.

Los nucleósidos son glicósidos en los que el monosacárido está conectado a una amina heterocíclica. Son componentes de los ácidos nucleicos. Los nucleótidos son fosfatos de los nucleósidos. Los polinucleótidos constituyen el esqueleto de los ácidos nucleicos. El dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD^+) y el dinucleótido de adenina y flavina (FAD) son los agentes de oxidación-reducción comunes de los procesos biológicos.

15-7 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

15-47 Intercambie las funciones de ambos extremos de las ocho D-aldohexosas de la figura 15-1 sin modificar de otra manera las configuraciones de los centros asimétricos. Nombre las fórmulas estructurales que resulten de la operación.

15-48 Una D-2-cetopentosa dio, por degradación oxidante, ácido tartárico ópticamente activo. ¿Cuál es la estructura de la cetopentosa?

15-49 Prediga si la aldohexosa altrosa existirá preferentemente como una furanosa o como una piranosa. Suponga para simplificar que las energías de tensión de las dos estructuras anulares son iguales. Observe que, en un anillo de cinco miembros, la ordenación estérica más favorable posee todos los sustituyentes trans.

15-50 Las 16 aldohexosas, por oxidación, dan sólo 10 ácidos aldáricos diferentes. Utilice fórmulas de proyección de Fischer para ilustrar este hecho.

15-51 ¿Por qué la reacción del benzaldehído con la D-glucosa conduce preferentemente al acetal 2,4?

15-52 La oxidación de la D-aldopentosa **A** conduce a un ácido aldárico ópticamente activo **B**. **A** puede también degradarse a una aldosterona **C**, la cual puede oxidarse a un ácido aldárico ópticamente inactivo **D**. Identifique **A, B, C** y **D** y escriba las reacciones implicadas.

15-53 La *melibiosa*, un disacárido reductor, $C_{12}H_{22}O_{11}$, conduce por metilación con sulfato de dimetilo y base a octametilmelibiosa, $C_{20}H_{38}O_{11}$. La hidrólisis de este azúcar octametilado suministra dos productos, uno de los cuales puede demostrarse que es la 2,3,4,6-tetrametil-D-galactosa y el otro 2,3,4-trimetil-D-glucosa. Sugiera una estructura para la melibiosa. ¿Definen estos datos una estructura única?

15-54 Dos D-aldohexosas u... de la glucosa dieron por oxidación el mismo ácido aldárico. La degradación de las aldohexosas a sus aldopentosas seguida de oxidación dio dos ácidos aldáricos diferentes de cinco átomos de carbono, uno de los cuales era ópticamente activo y el otro inactivo. Ambas aldohexosas se convirtieron en sus glicopiranósidos de metilo, los cuales, cuando se oxidaron con peryodato, dieron el mismo compuesto que se obtiene mediante un tratamiento similar de la D-glucosa. Dé fórmulas estructurales para las dos aldohexosas y escriba las anteriores reacciones.

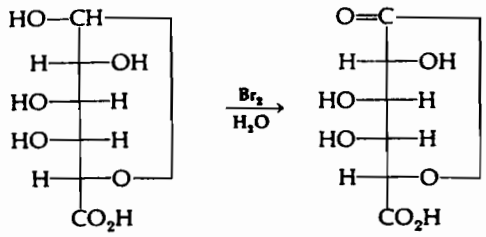
15-55 La observación de que la adenosina se hidroliza más rápidamente que la citidina apoya también la proposición de que la hidrólisis de los nucleósidos transcurre mediante la protonación sobre el oxígeno. Dibuje una fórmula estructural mostrando cómo el grupo adenina protonado puede favorecer la transferencia de protón al oxígeno.

15-56 Las dos aldopentosas D-arabinosa y D-ribosa dan la misma fenilosazona. La D-ribosa se reduce al alcohol pentahidroxílico ópticamente inactivo ribitol. La D-arabinosa puede degradarse a la tetrosa D-eritrosa, la cual puede oxidarse con ácido nítrico a ácido *meso*-tartárico. Escriba estas reacciones para determinar las configuraciones de la D-arabinosa, D-ribosa, ribitol y D-eritrosa.

15-57 Sugiera una secuencia de reacciones que pueda utilizarse para convertir la D-galactosa en L-galactosa.

15-58 La conformación silla de la β-D-glucosa en la que todos los grupos hidroxilo son axiales no es tan desfavorable como podría predecirse a partir de las interacciones espaciales axial-axial? ¿Qué factor favorable puede justificar la disminución de su inestabilidad?

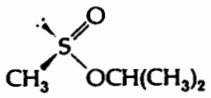
15-59 La validez de la determinación del tamaño del anillo de los monosacáridos por oxidación a lactona con bromo acuoso requiere que el anillo no se abra, el aldehído se oxide a ácido carboxílico, y después vuelva a ciclarse. Se confirmó que esto no sucede por el hecho de que el ácido urónico de la galactosa se convertía en la correspondiente lactona *ópticamente activa*. Utilice fórmulas de proyección de Fischer para mostrar cuál hubiera sido el resultado estereoquímico si el anillo se hubiera abierto, oxidado (en este caso al ácido aldárico), y después ciclado de nuevo.



Acido β-D-galacturónico
(Acido β-D-Galactopiranurónico)

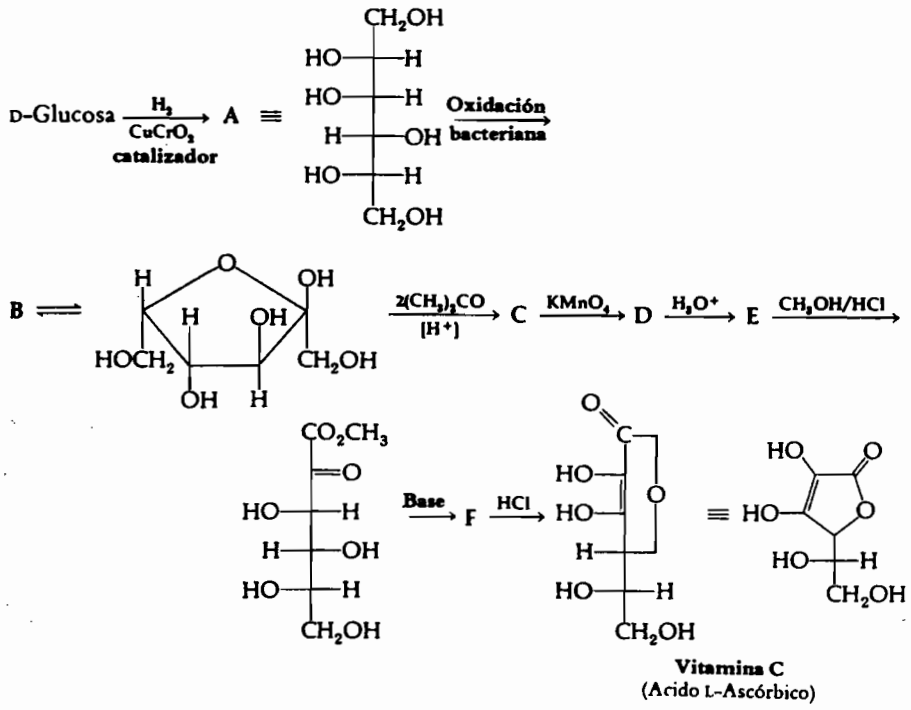
D-Galacturono-1,5-lactona (Opticamente activa)

15-60 Se han utilizado ciclodextrinas para efectuar la resolución parcial de moléculas quirales. Por ejemplo, el metilsulfinato de isopropilo* se ha obtenido con un 68 por 100 de pureza óptica *vía* su complejo con ciclodextrina. Comente las bases del procedimiento.



15-61 El carbohidrato genciobiosa, $C_{12}H_{22}O_{11}$, da un «test» positivo con el reactivo de Benedict, forma una osazona y experimenta mutarrotación. Su hidrólisis mediante ácido acuoso o por la enzima emulsina produce sólo D-glucosa. La metilación de la genciobiosa produce un derivado octametilado, el cual, por hidrólisis ácida, conduce a 2,3,4,6-tetrametil-D-glucosa y 2,3,4-trimetil-D-glucosa. ¿Cuál es la estructura de la genciobiosa?

15-62 La *vitamina C (ácido ascórbico)* se prepara comercialmente a partir de la D-glucosa según se indica a continuación. Interviene un paso de oxidación bacteriana. Rellene los lugares destinados a los intermedios y reactivos que faltan con las correspondientes estructuras.

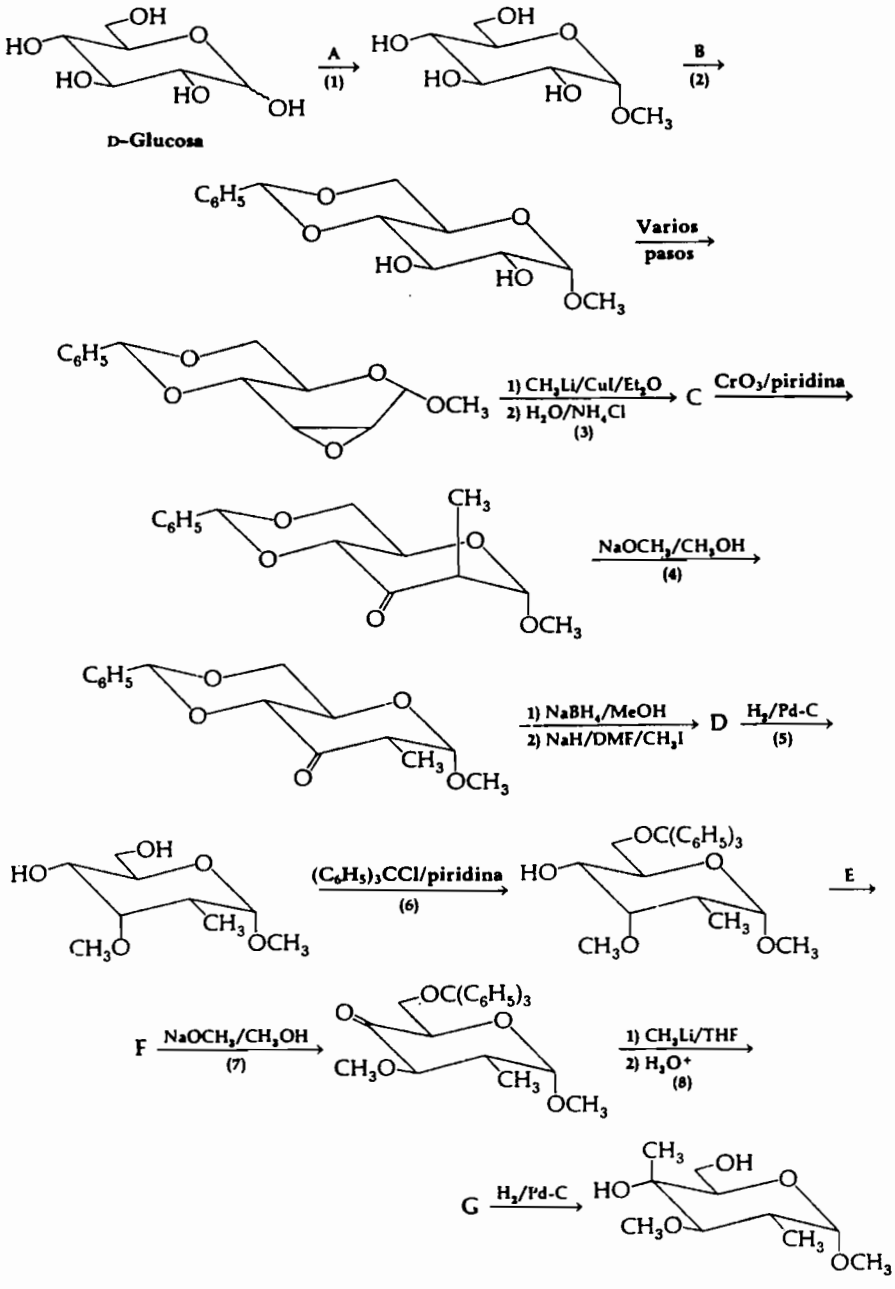


Vitamina C
(Acido L-Ascórbico)

15-63 Buena parte del interés actual por la química de los carbohidratos está relacionada con el uso de estos materiales de origen natural como productos de partida en síntesis. La siguiente secuencia parte de la D-glucosa y conduce a uno de los sintones principales en la preparación de un antibiótico con estructura de macrolida similar a la eritromicina. Rellene

* El átomo de azufre es el centro quiral.

los espacios destinados a los reactivos e intermedios que faltan con las correspondientes estructuras y comente los pasos de reacción numerados.



16 AMINOACIDOS, PEPTIDOS Y PROTEINAS

16-1 AMINOACIDOS.

A. Características estructurales. B. Propiedades ácido-base. C. Síntesis.

16-2 PEPTIDOS

A. Análisis de aminoácidos. B. Análisis de grupos terminales. C. La secuencia de aminoácidos. D. Síntesis.

16-3 PROTEINAS, ENZIMAS Y BIOSINTESIS

A. La hélice α. B. Otras características estructurales secundarias y terciarias. C. Enzimas. D. Acidos nucleicos. E. Replicación. F. Síntesis de proteínas.

16-4 RESUMEN

16-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Las proteínas son las moléculas orgánicas más abundantes en las células. Se encuentran en todas las partes de los organismos vivos, y constituyen la clase de compuestos biológicamente importantes de mayor diversidad. Las proteínas justifican la integridad estructural de ciertos organismos, así como la de las enzimas que controlan las funciones vitales. El estudio de las proteínas constituye un ejemplo de la naturaleza más bien artificial de las fronteras de la química. Se precisa de métodos orgánicos, analíticos, inorgánicos, físicos y bioquímicos para obtener una visión completa de las propiedades y funciones de estas macromoléculas.

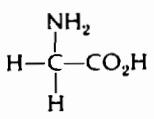
Los aminoácidos son las unidades de las que se componen los péptidos y proteínas. De la gran variedad de estructuras asequibles, sólo 20 aminoácidos son de importancia en las proteínas. Si bien la preparación en el laboratorio de péptidos y proteínas a partir de aminoácidos simples ha implicado estrategias ingeniosas y técnicas sofisticadas, la biosíntesis proporciona los ejemplos más fascinantes de síntesis química. Las moléculas gigantes de los ácidos nucleicos controlan la síntesis de las proteínas que gobiernan los procesos vitales. Su transferencia de información genética durante la reproducción de una especie viva es seguramente uno de los más asombrosos ejemplos de especificidad química.

16-1 AMINOACIDOS

La característica común de todos los aminoácidos es la presencia de, como mínimo, un grupo amino y un grupo carboxilo. Tanto las interacciones intermoleculares como intramoleculares entre las funciones ácidas y básicas desempeñan un importante papel en las propiedades físicas y químicas de estos compuestos difuncionales. Una gran parte del interés depositado en estas moléculas pequeñas se ha dirigido hacia la comprensión de su papel como elementos de construcción de los péptidos y las proteínas.

A. Características estructurales

Los aminoácidos de los que se componen las proteínas son α-aminoácidos; es decir, su grupo amino se halla conectado al átomo de carbono α (número dos) de un ácido carboxílico. Podemos considerar la glicina (ácido α-aminoacético) como el compuesto base:



Glicina

La sustitución de un átomo de hidrógeno en α por otros grupos conduce a una gama de aminoácidos. Muchos poseen grupos hidrocarbonados no polares en el

carbono α, mientras que otros contienen grupos más polares. Algunos poseen incluso un grupo carboxilo o amino adicional. La prolina es un α-aminoácido cíclico. La tabla 16-1 contiene las estructuras y las abreviaturas comunes de los 20 aminoácidos que se encuentran normalmente en las proteínas. (Las abreviaturas de tres letras son las más habituales. Las abreviaturas de una letra, más recientes, se han indicado entre paréntesis.)

TABLA 16-1

Aminoácidos que se encuentran en las proteínas.

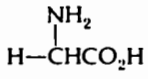
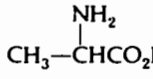
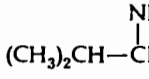
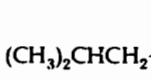
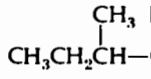
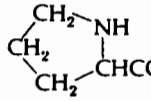
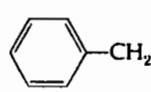
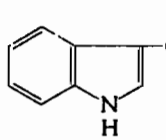
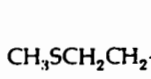
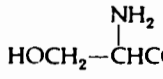
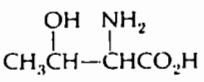
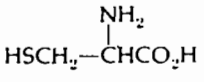
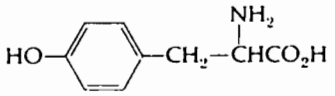
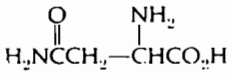
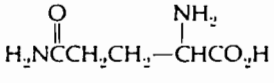
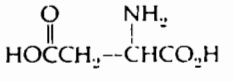
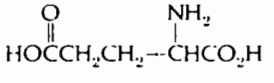
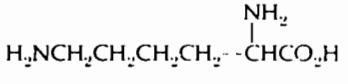
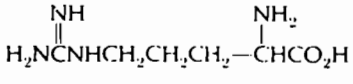
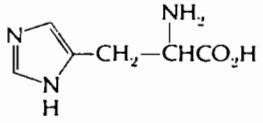
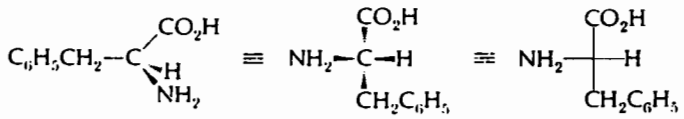
Nombre	Abreviatura	Estructura	Punto de fusión o descomposición, °C	Solubilidad en agua, g/100 ml a 25° C
Glicina	Gly (G)		233 d	25
Alanina	Ala (A)		297 d	17
Valina	Val (V)		315	9
Leucina	Leu (L)		337	2
Isoleucina	Ile (I)		284	4
Prolina	Pro (P)		220	162
Fenilalanina	Phe (F)		283	3
Triptófano	Trp (W)		289	1
Metionina	Met (M)		283	3
Serina	Ser (S)		228	5

TABLA 16-1 (continuación)

Nombre	Abreviatura	Estructura	Punto de fusión o descomposición, °C	Solubilidad en agua, g/100 ml a 25° C
Treonina	Thr (T)		257	Muy soluble
Cisteína	Cys (C)		—	Muy soluble
Tirosina	Tyr (Y)		344	0,04
Asparagina	Asn (N)		236	2,4
Glutamina	Gln (Q)		186	3,6
Acido aspártico	Asp (D)		269	0,4
Acido glutámico	Glu (E)		247	0,7
Lisina	Lys (K)		255	Muy soluble
Arginina	Arg (R)		230 d	15
Histidina	His (H)		287	0,4

Con la excepción de la glicina, los aminoácidos derivados de las proteínas poseen como mínimo un centro quiral, el carbono α. Todos estos aminoácidos, excepto la cisteína, poseen la configuración absoluta (*S*). Para representar las configuraciones de los aminoácidos se utilizan normalmente fórmulas de proyección de Fischer. Se asigna a un compuesto la configuración D o L utilizando los criterios que se aplicaron a los carbohidratos (sec. 15-1*A*), con la excepción de que el grupo α-amino es la base para la designación. *Todos los aminoácidos de las proteínas poseen la configuración L.*



(*S*)-Fenilalanina L-Fenilalanina

PROBLEMA 16-1

a Dibuje fórmulas con enlaces en cuña y proyecciones de Fischer que representen la configuración de los átomos de carbono α de la L-valina, L-leucina y L-isoleucina.

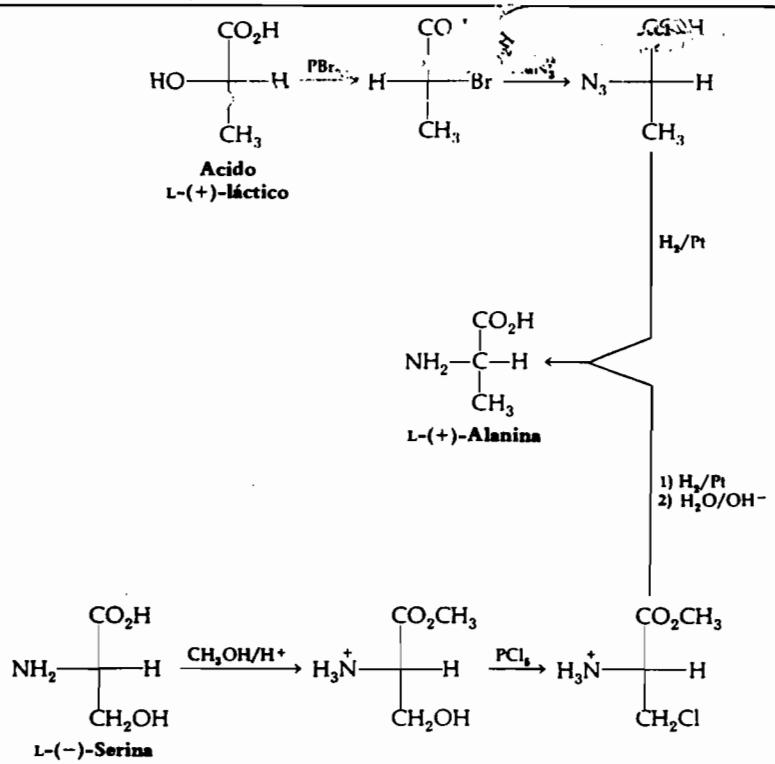
b ¿Cuántos estereoisómeros de cada uno de estos aminoácidos podrían existir?

c De entre todos los L-aminoácidos encontrados en las proteínas, sólo la cisteína posee la configuración (*R*). Use una fórmula con enlaces en cuña para mostrar este hecho.

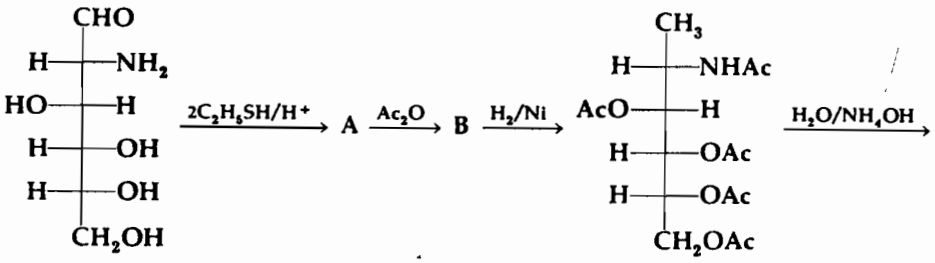
Las configuraciones relativas de los aminoácidos simples se determinaron por interconversión con ácido láctico utilizando reacciones de estereoespecificidad conocida. Dado que se conoce la configuración del ácido láctico con respecto al gliceraldehído, quedaron establecidas las configuraciones absolutas (sec. 4-4*D*). Las secuencias de reacciones para los aminoácidos naturales (+)-alanina, y (−)-serina se han representado en la figura 16-1.

FIGURA 16-1

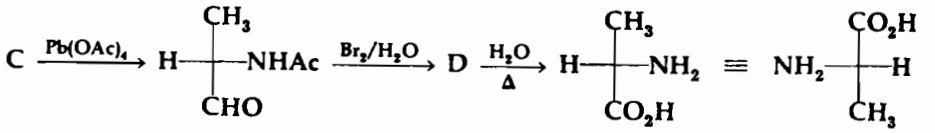
Correlación de configuraciones del ácido láctico, alanina y serina.



PROBLEMA 16-2 **La configuración de la L-alanina se relacionó con la D-glucosamina mediante la siguiente secuencia de reacciones. Dibuje una fórmula de proyección de Fischer para cada uno de los compuestos representados mediante letras.**



D-Glucosamina

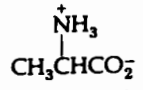


L-Alanina

Aunque los 20 aminoácidos que se encuentran normalmente en las proteínas (también llamados *aminoácidos estándar*) se han estudiado con más detalle, también se conocen otros aminoácidos. Unos cuantos derivan de las proteínas, pero la mayoría de aminoácidos no estándar se hallan en otras partes de las células de plantas y animales (tabla 16-1).

B. Propiedades ácido-base

Quizá la propiedad más prominente de los aminoácidos sea su carácter anfótero. *Pueden actuar como ácidos o como bases.* Los aminoácidos existen en realidad en forma de sales internas (*zwitteriones*).

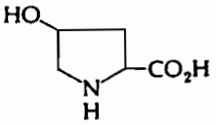
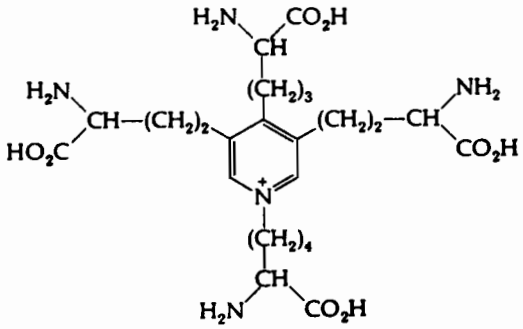
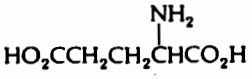
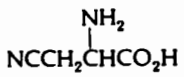


Sal interna de la alanina

Las propiedades físicas (tabla 16-1) de los aminoácidos son coherentes con su estructura de sal interna de elevada polaridad. Son sólidos cristalinos de elevado punto de fusión (a menudo con descomposición) que originan soluciones acuosas que poseen constantes dieléctricas relativamente elevadas. Son insolubles en disolventes no polares, y sus moderadas solubilidades en agua dependen del pH de la disolución.

La estructura precisa de un aminoácido se encuentra determinada por el pH del medio en el que está disuelto el ácido. Consideremos el efecto del pH sobre un aminoácido típico que posea un grupo amino y un grupo ácido carboxílico. A valores bajos de pH, el grupo amino está protonado, de manera que el aminoáci-

TABLA 16-2

Aminoácidos no estándar.	$H_2NCH_2CH_2CO_2H$	β-Alanina: precursor en la biosíntesis del ácido pantoténico.
		4-Hidroxiprolina: componente del colágeno.
		Desmosina: componente de la proteína fibrosa elastina.
		Acido D-glutámico: enantiómero no proteico del ácido glutámico, que se encuentra en las paredes celulares bacterianas.
	$H_2NCH_2CH_2CH_2CO_2H$	Acido γ-aminobutírico: compuesto implicado en la transmisión de los impulsos nerviosos.
		β-Cianoalanina: aminoácido tóxico que se encuentra en algunas plantas.

do se asemeja a un ácido diprótico (dibásico) típico. La valoración con base acuosa da una curva de valoración que indica que el ácido carboxílico posee un valor de pK_a cercano a 2,5 y que el ion amonio posee un valor de pK_a próximo a 9,5. La curva de valoración para la glicina protonada se muestra en la figura 16-2.

A pH bajo (<1) esencialmente toda la glicina existe en forma del catión protonado **A**. A elevado pH (>12) el anión aminocarboxilato **C** es la forma principal. Entre estos límites de pH, la sal interna **B** se hallará presente junto con **A** o **C**.

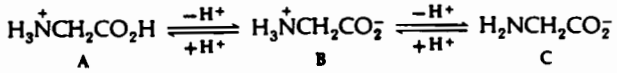
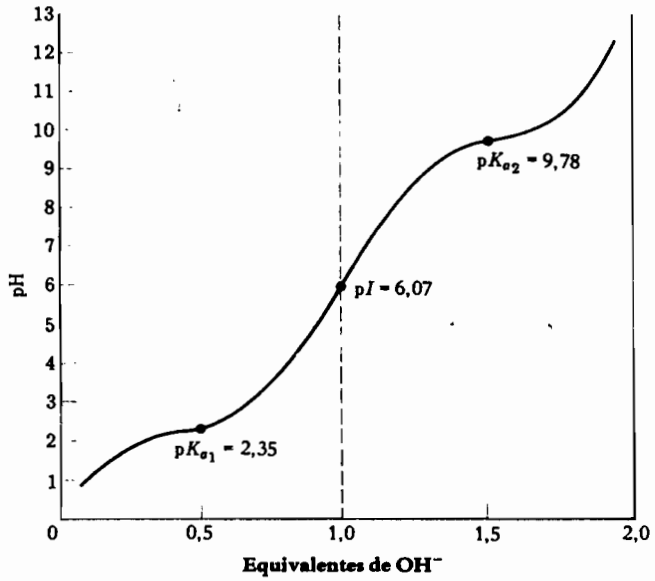


FIGURA 16-2

Curva de valoración para la glicina.



PROBLEMA 16-3

a Escriba la expresión de equilibrio para una solución de glicina que relacione (i) K_{a1} con la especie en disolución y (ii) K_{a2} con la especie en disolución.

b Calcule la relación de $H_3\overset{+}{N}CH_2CO^-_2$ a $H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$ a pH=4,0.

En pH en el cual el aminoácido se encuentra en una forma eléctricamente neutra (**B** para la glicina) se conoce como el *punto isoeléctrico*, pI (o pH_I). El punto isoeléctrico se encuentra a medio camino entre los valores de pK_{a_1} y pK_{a_2} de la mayoría de aminoácidos.

$$pI = \tfrac{1}{2}(pK_{a_1} + pK_{a_2})$$

El punto isoeléctrico de un aminoácido que posee dos grupos amino o carboxilo se encuentra a medio camino entre los valores de pK_a de las dos especies monocargadas. En la tabla 16-3 se han reunido los valores de pK_a y pI de algunos aminoácidos comunes.

PROBLEMA 16-4

¿Qué indica la observación de que los puntos isoeléctricos no se encuentran a pH=7 acerca de la acidez-basicidad relativa de los grupos ácido carboxílico y amino?

PROBLEMA 16-5

Explique el hecho de que el punto isoeléctrico es usualmente el pH de mínima solubilidad en agua de un aminoácido (o proteína).

TABLA 16-3

Valores de pK_a y pI para aminoácidos.

Aminoácido	pK_{a_1}	pK_{a_2}	pK_{a_3}	pI
Alanina	2,35	9,78		6,07
Arginina	2,01	9,04	12,48	10,76
Asparagina	2,02	8,80		5,41
Acido aspártico	2,10	3,86	9,82	2,98
Cisteína	1,86	8,35	10,34	5,11
Acido glutámico	2,10	4,07	9,47	3,08
Glutamina	2,17	9,13		5,70
Glicina	2,35	9,78		6,07
Histidina	1,77	6,10	9,18	7,64
Isoleucina	2,32	9,76		6,04
Leucina	2,33	9,74		6,04
Lisina	2,18	8,95	10,53	9,74
Metionina	2,28	9,21		5,74
Fenilalanina	2,58	9,24		5,91
Prolina	2,00	10,60		6,30
Serina	2,21	9,15		5,68
Treonina	2,09	9,10		5,60
Triptófano	2,38	9,39		5,88
Tirosina	2,20	9,11	10,07	5,66
Valina	2,29	9,72		6,00

El grupo carboxilo de un α-aminoácido es unas dos unidades de pK_a menor, es decir, más ácido que el de un ácido monocarboxílico. Esta propiedad se atribuye al efecto inductivo atrayente de electrones del catión amonio adyacente. A medida que el grupo amonio se aleja del carboxilo, el valor del pK_a aumenta (tabla 16-4).

Resulta interesante el hecho de que la acidez del catión amonio en presencia de un anión carboxilato sea mayor de lo que podría esperarse (véase la tabla 6-7

TABLA 16-4

Efectos estructurales sobre la acidez de aminoácidos.

Aminoácido	pK_{a_1}	pK_{a_2}
CH_3CO_2H	4,76	—
$H_3\overset{+}{N}CH_2CO_2H$	2,35	9,8
$H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CO_2H$	3,60	10,19
$H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CH_2CO_2H$	4,03	10,40
$H_3\overset{+}{N}CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$	4,21	10,69
$H_3\overset{+}{N}CH_2CH_3$	—	10,81

sobre el efecto de una carga negativa sobre la acidez de los ácidos carboxílicos). La acidez cambia con la distancia entre los grupos como sería de esperar, pero la acidez intrínseca es mayor que la de un catión amonio modelo.

PROBLEMA 16-6 **El ácido glutámico, un aminoácido, posee un segundo grupo carboxilo que debe tenerse en cuenta durante el proceso de ionización. Dibuje una curva de valoración para el ácido glutámico. Señale el punto isoeléctrico e indique las especies presentes en cada punto de inflexión de la curva.**

C. Síntesis

La preparación de aminoácidos puede conseguirse mediante la utilización de muchas reacciones de las que ya hemos visto. El primer ejemplo fue descrito por Perkin en 1858; implica la aminación de un ácido α-halogenocarboxílico. El método no es muy utilizado, ya que los rendimientos son bajos.

$$CH_3CO_2H \xrightarrow{Br_2/PBr_3} BrCH_2CO_2H \xrightarrow{NH_3\,(exceso)} \underset{\text{Glicina}}{NH_2CH_2CO_2H}$$

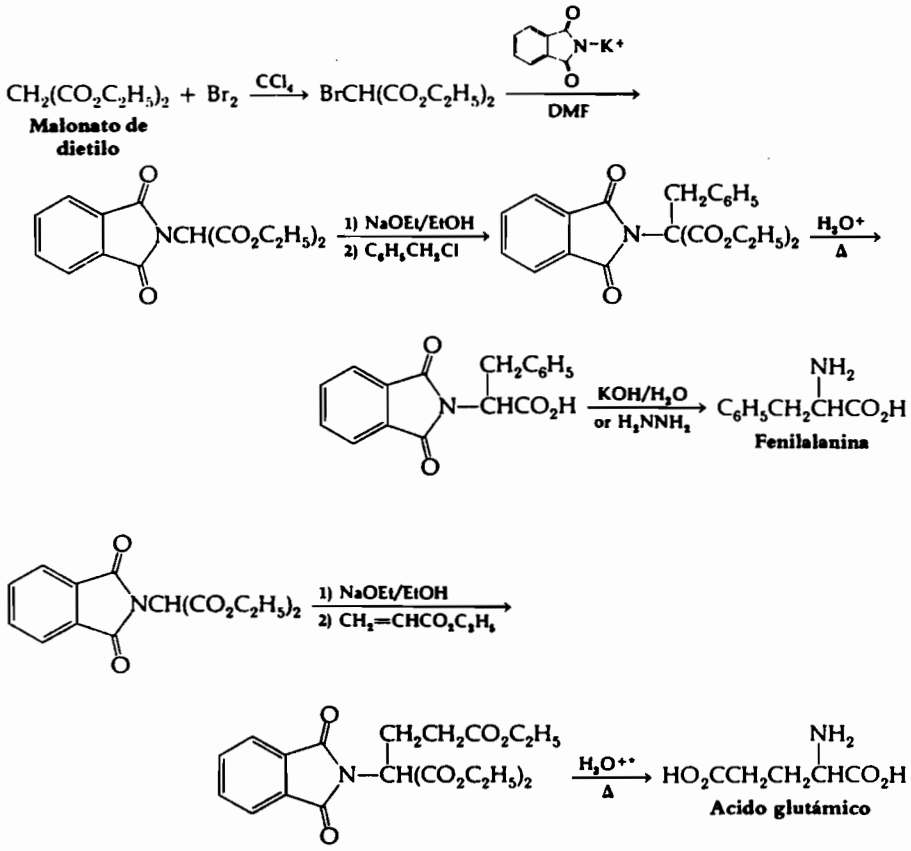
La *síntesis de Strecker* se utiliza a menudo para preparar aminoácidos a partir de compuestos carbonílicos. La reacción es una combinación de una formación de imina (sec. 7-8*A*) y de la reacción de la cianhidrina (sec. 7-2).

$$\underset{\text{Benzaldehído}}{C_6H_5CHO} + NaCN + NH_4Cl \xrightarrow{H_2O} C_6H_5\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCN \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+} C_6H_5\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}HCO_2H$$

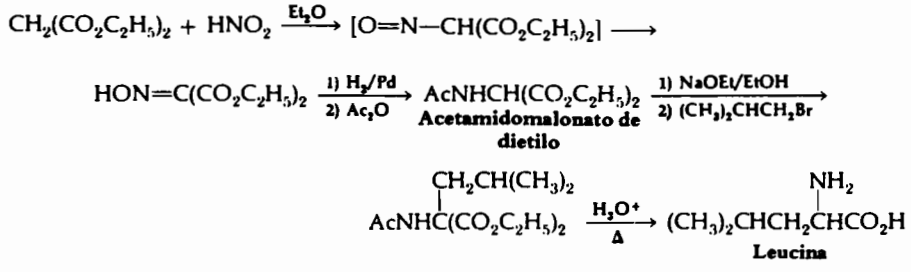
$$\underset{\text{3-Pentanona}}{(CH_3CH_2)_2C{=}O} + NaCN + NH_4Cl \xrightarrow{H_2O} (CH_3CH_2)_2\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}{-}CN \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+} (CH_3CH_2)_2\overset{NH_2}{\overset{|}{C}}CO_2H$$

Uno de los problemas sintéticos más importantes encontrados al trabajar con aminoácidos es el de limitar las reacciones secundarias de estos compuestos difuncionales. En la sección 16-2*D* veremos cómo se ha resuelto este problema en la síntesis de péptidos mediante la utilización de grupos protectores y de técnicas experimentales muy ingeniosas.

Muchos de los procedimientos normales de laboratorio para la síntesis de aminoácidos individuales utilizan también algunos tipos de grupos protectores. La síntesis de aminas de Gabriel (sec. 9-7*A*), unida a la versatilidad del éster malónico (sec. 9-8*A*), es útil como síntesis general de aminoácidos. El grupo ftalimido y los grupos éster protegen a los grupos amino y carboxilo. El grupo amino es aportado por la ftalimida, manteniéndose el grupo protector hasta la realización de modificaciones adicionales en el átomo de carbono α.



Un método sintético relacionado utiliza ácido nitroso como fuente del grupo amino. La nitrosación (sec. 9-7) del éster malónico produce una oxima mediante isomerización del compuesto nitroso intermedio. La reducción y posterior tratamiento con anhídrido acético conduce al grupo amino protegido por acetilo. La alquilación seguida de hidrólisis y descarboxilación produce un aminoácido.



* El ácido acuoso puede efectuar a menudo la hidrólisis de los ésteres y del grupo ftalimido, así como la descarboxilación, en un solo paso.

PROBLEMA 16-7 **Proponga una síntesis para cada uno de los siguientes aminoácidos partiendo del malonato de dietilo.**

a Valina
b Metionina
c Acido aspártico

PROBLEMA 16-8 **La prolina puede prepararse por una secuencia que utiliza ftalimida, malonato de dietilo y 1,3-dibromopropano. Indique los pasos de esta síntesis.**

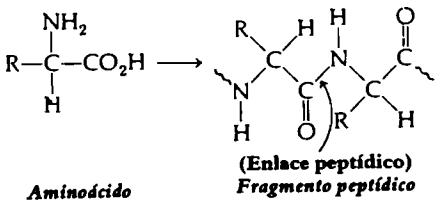
Los aminoácidos preparados por los anteriores procedimientos son racémicos. Si deben utilizarse en síntesis de péptidos o como modelos biológicos, es precisa la resolución en enantiómeros (sec. 4-4*E*). Normalmente se protege el grupo amino del aminoácido por acetilación o benzoilación, recristalizándose después hasta pureza óptica la sal del grupo carboxilo con el agente de resolución (generalmente brucina o estricnina, sec. 8-4).

La resolución en enantiómeros es un método tedioso y a menudo ineficaz para la separación de estereoisómeros. Dado que los aminoácidos de interés son casi siempre componentes de sistemas biológicos, es a menudo posible utilizar enzimas para obtener los estereoisómeros deseados. Una enzima puede formar selectivamente un enantiómero si se le suministra la molécula precursora o consumir un enantiómero de una mezcla racémica, permitiendo el aislamiento del otro. Hoy en día, la mayoría de aminoácidos esenciales son asequibles en formas ópticamente activas aisladas de la hidrólisis de proteínas.

Las reacciones de los aminoácidos son las de los grupos amino y carboxilo, o, en algunos casos, las de una cadena lateral sustituyente. Ya estamos familiarizados con la esterificación y formación de amidas de los ácidos carboxílicos, así como con la acilación y alquilación de aminas. No obstante, en química de aminoácidos, el principal interés está dirigido hacia las reacciones asociadas con la síntesis y elucidación estructural de péptidos. Este es el tema de la próxima sección.

16-2 PEPTIDOS

Los poliaminoácidos con pesos moleculares por debajo de 5.000 se clasifican como péptidos. Los péptidos tienen desde 2 (un dipéptido) hasta 20-40 aminoácidos conectados por enlaces de amida, conocidos como *enlaces peptídicos*.



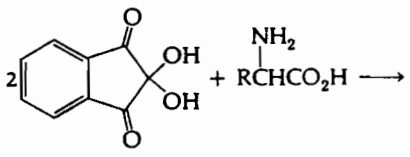
Además de los enlaces disulfuro (—S—S—) que pueden formarse entre moléculas de cisteína, el enlace peptídico es la unión covalente que mantiene unida la estructura peptídica.

Los péptidos son normalmente fragmentos de poliaminoácidos mucho mayores, las proteínas (sec. 16-3). Se utilizan varios métodos químicos o enzimáticos para degradar las proteínas hasta sus péptidos componentes como primer paso de la elucidación estructural. Algunos péptidos aislados de sistemas biológicos son de origen no proteico; se trata de entidades independientes que actúan como hormonas o de otra manera en procesos vitales.

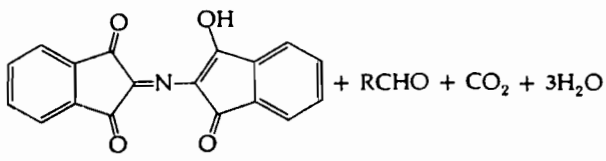
A. Análisis de aminoácidos

La estructura primaria de un péptido es la composición y secuencia de los aminoácidos componentes. La hidrólisis de un péptido con ácido clorhídrico 6*N* caliente libera los aminoácidos componentes, los cuales son después analizados por diversos procesos cromatográficos. Los métodos se han vuelto tan sofisticados que el contenido total de aminoácidos de un péptido complejo puede determinarse en sólo unas horas utilizando técnicas automáticas. Unos pocos aminoácidos, por ejemplo, el triptófano, no resisten la hidrólisis ácida, por lo que deben detectarse por otros procedimientos.

La *ninhidrina* es un reactivo ampliamente utilizado para la determinación cuantitativa de aminoácidos. La ninhidrina reacciona con casi todos los aminoácidos dando un producto de color púrpura intenso. (La prolina da color amarillo.) Tras su separación por algún método cromatográfico, los aminoácidos se tratan con ninhidrina, determinándose la intensidad del color púrpura espectrofotométricamente.



Ninhidrina

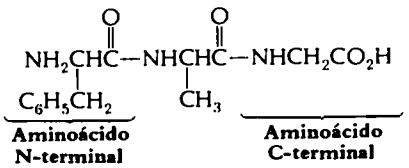


Producto púrpura

PROBLEMA 16-9 **Proponga un mecanismo para la formación del producto púrpura de la ninhidrina. (Obsérvese al desarrollar el mecanismo que sólo el átomo de nitrógeno del aminoácido figura en el producto final.)**

Un péptido está compuesto de una cadena de aminoácidos conectados por enlaces peptídicos. Sólo los aminoácidos terminales conservan un grupo amino o carboxilo libres (además de cualquier grupo funcional que forme parte de las cadenas laterales de los aminoácidos individuales). Cuando se dibuja la estructura de un péptido, es normal colocar a la izquierda al aminoácido con el grupo amino libre —*el aminoácido N-terminal*— y a la derecha la unidad con el grupo carboxilo

libre —*el aminoácido C-terminal*—. Los péptidos se nombran como derivados del grupo C-terminal. Los otros aminoácidos se enumeran como sustituyentes en una secuencia que se inicia con la unidad N-terminal. Para evitar los nombres poco adecuados que pueden generarse así, se utilizan abreviaturas. El siguiente tripéptido sirve de ejemplo:



Fenilalanilalanilglicina (Phe-Ala-Gly)

PROBLEMA 16-10 **Dibuje una fórmula estructural para cada uno de los siguientes péptidos, indicando los aminoácidos C-terminal y N-terminal.**

a Gly-Ser-Phe-Gly **c** Glu-Ala-Gly

b Pro-Leu-Asp-Ala **d** Ile-Cys-Gly-Lys

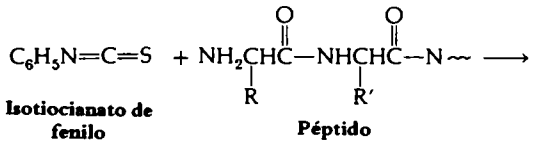
PROBLEMA 16-11 **El tetrapéptido Ala-Ala-Ala-Ala posee un pK_{a_1}=3,42 y un pK_{a_2}=7,94.**

a Explique la diferencia entre estos valores de pK_a y los de la alanina.

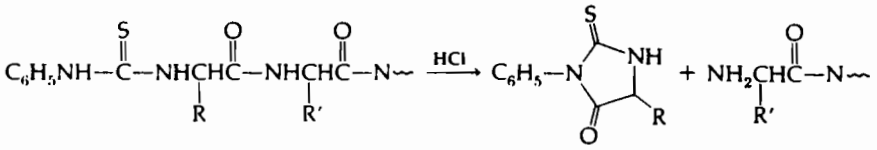
b Prediga el p*I* del tetrapéptido.

B. Análisis de grupos terminales

La hidrólisis completa es sólo el primer paso en la determinación de la estructura de los péptidos. El problema principal consiste en la determinación de la secuencia de los aminoácidos. En primer lugar se realiza normalmente la identificación del aminoácido N-terminal. La *degradación de Edman* es actualmente el método más común. Se hace reaccionar el péptido con isotiocianato de fenilo. La adición nucleófila del péptido al reactivo por el aminoácido N-terminal produce un derivado feniltiocarbomoílico del péptido. El tratamiento de este aducto con ácido ocasiona una ruptura intramolecular que produce el derivado feniltiohidantoínico del aminoácido N-terminal como fragmento separado de la porción restante del péptido. Un análisis cromatográfico del derivado identifica el aminoácido N-terminal.



Isotiocianato de fenilo **Péptido**



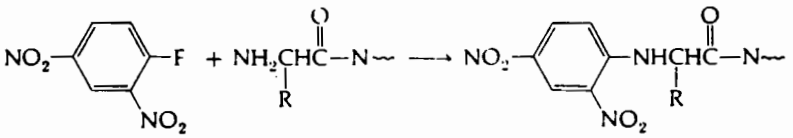
Derivado feniltiocarbamoílico | **Derivado feniltiohidantoínico** | **Péptido restante**

La elegancia de la degradación de Edman reside en que el método permite la identificación del grupo N-terminal *dejando intacta la parte restante del péptido*. Un posterior análisis del fragmento peptídico restante permite la identificación del nuevo aminoácido N-terminal. El método puede repetirse una y otra vez hasta que se han identificado, *secuencialmente*, todos los aminoácidos. Para este procedimiento se ha desarrollado un *analizador de la secuencia de aminoácidos* automatizado.

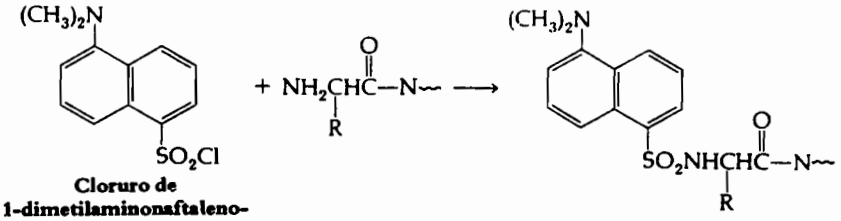
PROBLEMA 16-12 **Proponga un mecanismo para los pasos de la degradación de Edman.**

También se han utilizado otros métodos para identificar aminoácidos N-terminales. El mejor es probablemente el que emplea el *reactivo de Sanger*, el 2,4-dinitrofluorobenceno. Sanger introdujo el procedimiento en 1945 y lo utilizó en su elegante trabajo sobre la elucidación estructural de la insulina, publicado en 1955. Recibió el premio Nobel de química en 1958 por estos trabajos.

En el método de Sanger, el grupo amino N-terminal sustituye al átomo de flúor del reactivo formando un derivado 2,4-dinitrofenílico. Un método más reciente y eficaz hace uso del *cloruro de dansilo* (cloruro de 1-dimetilaminonaftaleno-5-sulfonilo) como reactivo.



2,4-Dinitrofluorobenceno
(Reactivo de Sanger)



Cloruro de 1-dimetilaminonaftaleno-5-sulfonilo
(Cloruro de dansilo)

La hidrólisis de los enlaces amida de estos péptidos derivados puede llevarse a cabo sin que se rompa el enlace al reactivo. Un análisis cromatográfico identifica al aminoácido marcado como el grupo N-terminal. La desventaja de ambos

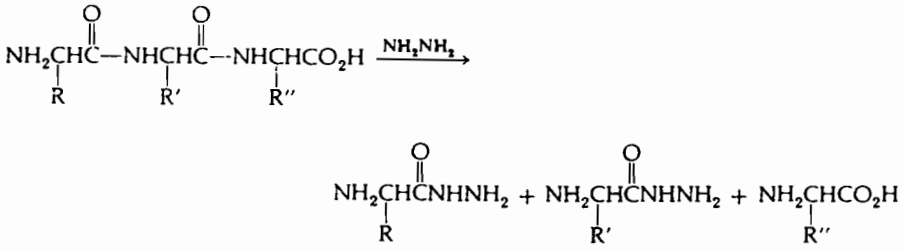
métodos es que debe destruirse todo el péptido para identificar un grupo terminal.

PROBLEMA 16-13 **La ventaja analítica del método del cloruro de dansilo con respecto al procedimiento de Sanger para el análisis del grupo N-terminal consiste en que el primero es más sensible en el análisis espectrofotométrico. La formación del derivado dansílico es más rápida y da usualmente menos productos laterales. Comente brevemente la química de los dos procesos.**

El análisis del aminoácido C-terminal se lleva a cabo a menudo utilizando la enzima *carboxipeptidasa*. Esta enzima cataliza la hidrólisis específica del grupo C-terminal, el cual es entonces identificado. La desventaja del método consiste en que la enzima continúa hidrolizando el grupo C-terminal del fragmento peptídico restante hasta que todo el péptido se ha fragmentado en sus aminoácidos componentes. A diferencia con el método de Edman, no es fácil controlar cada paso, si bien normalmente puede llevarse a cabo el análisis de péptidos pequeños.

$$\text{Ala-Gly-Pro-Leu} \xrightarrow{\textbf{Carboxipeptidasa}} \text{Ala-Gly-Pro} + \text{Leu}$$

Se utilizan normalmente dos métodos químicos para marcar el grupo C-terminal. La reducción con *borohidruro de litio* convierte el ácido carboxílico en un alcohol, el cual puede identificarse como α-aminoalcohol tras la hidrólisis del péptido. La reacción de un péptido con *hidrazina* fragmenta todos los enlaces amida dando hidrazidas de aminoácidos. El aminoácido C-terminal permanece inalterado y puede aislarse como aminoácido libre.

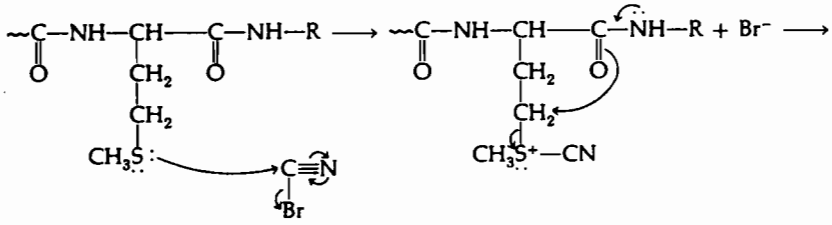


C. La secuencia de aminoácidos

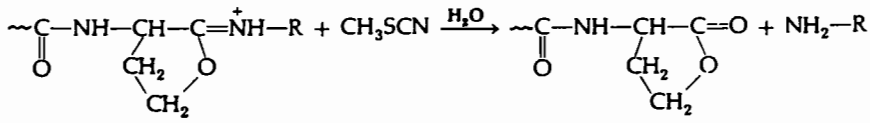
Una vez han sido identificados los grupos C-terminal y N-terminal, debe determinarse la secuencia de los restantes aminoácidos. Para cadenas peptídicas cortas se utiliza un método de grupo terminal para romper un grupo cada vez. Los péptidos mayores se fragmentan primero en unidades más pequeñas para su identificación, utilizándose después la secuencia de cada uno de estos fragmentos para llegar a una estructura.

La hidrólisis ácida es uno de los métodos utilizados para fragmentar un péptido grande en unidades más pequeñas. Las diferencias entre los enlaces peptídicos ocasionan diferencias en sus velocidades de hidrólisis, de manera que

pueden aislarse fragmentos con algunos enlaces peptídicos aún intactos. Un interesante método de ruptura específica utiliza *bromuro de cianógeno*. Este reactivo fragmenta solamente el enlace peptídico formado a partir del grupo carboxilo de la metionina. El proceso implica la actuación como nucleófilo del átomo de azufre y después, en forma de sal de sulfonio, su actuación como grupo saliente.



Bromuro de cianógeno



PROBLEMA 16-14 **Sugiera una explicación para el hecho de que el fragmento cisteínico de un péptido reaccione con el bromuro de cianógeno sin que tenga lugar la posterior ruptura de enlace.**

El método más general para la ruptura selectiva de péptidos utiliza enzimas específicas conocidas como proteasas. La *tripsina*, una enzima digestiva, rompe específicamente el lado carboxílico de los enlaces peptídicos de los aminoácidos básicos lisina y arginina. La *quimotripsina*, otra enzima digestiva, rompe preferentemente el lado carboxílico de los enlaces peptídicos de los aminoácidos que poseen un anillo aromático: fenilalanina, triptófano y tirosina. Estas son, junto con las carboxipeptidasas (sec. 16-2*B*), las enzimas más utilizadas en el análisis de péptidos, si bien otras muchas han sido también utilizadas.

Consideremos la elucidación estructural de la hormona peptídica *oxitocina*. La oxitocina es producida por la glándula pituitaria; estimula la contracción de la musculatura lisa del útero. Du Vigneaud recibió el premio Nobel de química en 1955 por su trabajo sobre la estructura de la oxitocina y otras hormonas peptídicas relacionadas.

La hidrólisis total de la oxitocina condujo a una mezcla equimolar de ocho aminoácidos fragmentos (Gly, Leu, Pro, Asp, Glu, Ile, Tyr, Cys-Cys*) y 3 moles de amoniaco. La detección del amoniaco indica que tres amidas no peptídicas ($-CONH_2$) forman parte de la estructura. La determinación de peso molecular mostró que la estructura no era ningún dímero o trímero de esta unidad peptídica.

Cuando se fragmentó el enlace disulfuro del grupo cistina por oxidación con ácido perfórmico, el producto dio lugar a un nonapéptido conteniendo dos moléculas de cisteína oxidada en vez de la cistina. El enlace disulfuro debe formar

* La oxitocina contiene en realidad nueve aminoácidos, pero la cistina (Cys-Cys), el dímero de la cisteína, se recupera en forma de un fragmento único, ya que la hidrólisis no rompe el enlace disulfuro.

parte de una estructura cíclica en la oxitocina y no constituir una unión entre dos fragmentos peptídicos menores.

$$\sim\text{Cys—Cys}\sim \xrightarrow{HCO_2H} \sim CySO_3H + HO_3SCy\sim$$

Se hidrolizó la molecula de oxitocina, su forma oxidada y la molécula desulfurada. (La desulfuración con níquel Raney, H_2/Ni, convierte la cisteína en alanina.) Los fragmentos peptídicos más pequeños obtenidos así presentaron las siguientes composiciones:

1 Asp, $CySO_3H$ **2** Pro, $CySO_3H$ **3** Pro, Leu, $CySO_3H$ **4** Pro, Leu, Gly, $CySO_3H$ **5** Asp, Glu, $CySO_3H$	A partir de la oxitocina oxidada.
6 Pro, Leu, Gly **7** Cys-Cys, Asp, Glu **8** Tyr, Cys-Cys, Asp, Glu **9** Tyr, Cys-Cys, Asp, Glu, Ile	A partir de la oxitocina.
10 Ala, Asp **11** Ala, Asp, Glu **12** Glu, Ile	A partir de la oxitocina desulfurada.

El reactivo dinitrofluorobenceno demostró que el ácido aspártico era el grupo N-terminal del dipéptido **1**. La secuencia de aminoácidos de la oxitocina puede deducirse sabiendo sólo la secuencia de este fragmento y el hecho de que el ácido cisteico ($CySO_3H$) de los fragmentos peptídicos **1** a **5** representa la misma unidad de aminoácido. La secuencia de aminoácidos derivada de la composición de los cinco primeros fragmentos peptídicos debe ser, por consiguiente, Glu-Asp-Cys-Pro-Leu-Gly. El fragmento **6** confirma la información obtenida del **4**, y el fragmento **7** nos recuerda que en una unidad de cisteína debe tener lugar una ramificación en la secuencia. La estructura parcial deducida hasta este punto es:

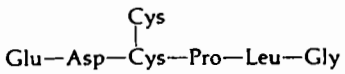
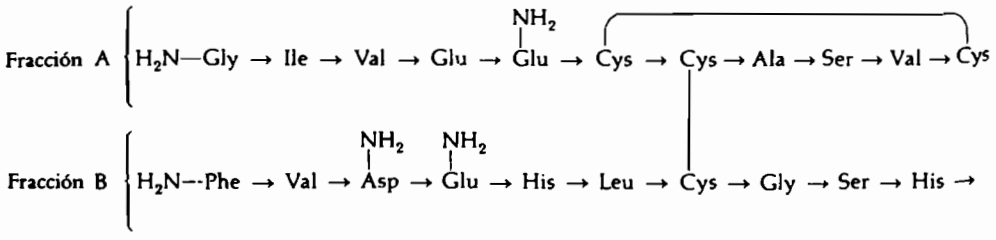
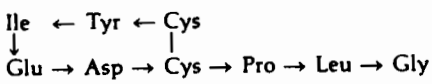


FIGURA 16-3

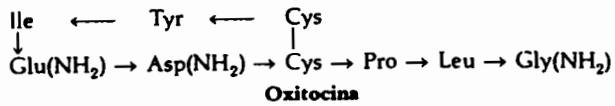
Secuencia de aminoácidos de la insulina bovina. (Los enlaces entre cisteínas son puentes disulfuro.)



Los fragmentos **8** y **9** justifican los dos últimos aminoácidos, tirosina e isoleucina. Deben estar situados entre el ácido glutámico y un lado de la cisteína, pero su orden no queda todavía claro. El dipéptido **12** da la respuesta al mostrar que el ácido glutámico está unido a la isoleucina. La secuencia de aminoácidos queda establecida. (Las flechas apuntan desde el átomo de C al átomo de N de un enlace peptídico —desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal de la cadena.)

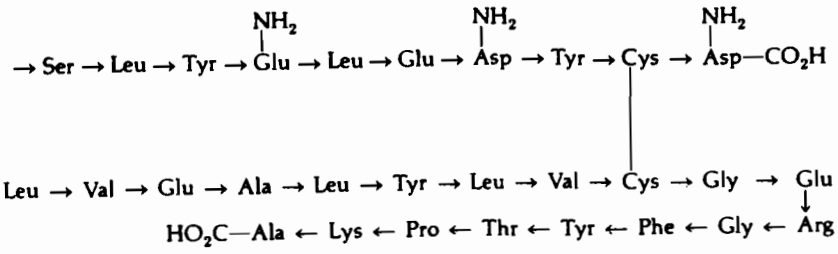


El último detalle es justificar los 3 moles de amoniaco obtenidos al hidrolizar. El amoniaco debe encontrarse en forma de amidas en el grupo carboxilo terminal de la glicina y en los grupos carboxilo de las cadenas laterales de los ácidos aspártico y glutámico. A favor de esta interpretación se encuentra el hecho de que la oxitocina es básica, dado que todos los grupos carboxilo potencialmente libres se encuentran en forma de amidas neutras y sólo está libre el grupo amino de una cisteína.



Oxitocina

El método utilizado para la determinación de la estructura de la oxitocina es típico de las reacciones y estrategias que se siguieron para elucidar las estructuras de muchas otras proteínas. Las estructuras de las proteínas eran complejas y el trabajo requerido resultaba tedioso. La oxitocina es una proteína relativamente pequeña. La insulina (fig. 16-3), una proteína que consta de dos cadenas peptídicas, contiene 51 aminoácidos. La lisozima (fig. 16-4) está constituida por una única cadena peptídica de 129 aminoácidos. Los bioquímicos hoy disponen de modernos instrumentos para el análisis relativamente rápido de los aminoácidos de los péptidos. El analizador de secuencias de Edman lleva a cabo automáticamente el análisis del grupo N-terminal mediante el isotiocianato de fenilo (sección 16-2*B*) de una manera repetitiva, lo que permite el análisis en un tiempo razonable incluso de péptidos complejos.



PROBLEMA 16-15

La hidrólisis completa mostró que un heptapéptido consistía en una molécula de Leu, Pro, Phe, Met y Gly y dos moléculas de Val. El tratamiento del péptido con 2,4-dinitrofluorobenceno seguido de hidrólisis suministró 2,4-dinitrofenilvalina. Una hidrólisis muy suave del péptido produjo fragmentos con las siguientes composiciones de aminoácidos:

1 Phe, Met, Gly

2 Pro, Leu

3 Val, Leu

4 Met, Phe, Pro

5 Gly, Val

La reacción con bromuro de cianógeno seguida de hidrólisis condujo a un dipéptido compuesto de glicina y valina. Deduzca la secuencia de aminoácidos del péptido. (Observe que una coma entre abreviaturas de aminoácidos indica composición y que un guión indica secuencia.)

PROBLEMA 16-16

Por hidrólisis de un decapéptido se encontró que contenía una molécula de cada uno de los siguientes aminoácidos: Gly, Ile, Arg, Trp, Thr, Leu, Phe, Lys, Ala y Val. Una hidrólisis más suave produjo muchos fragmentos pequeños, de entre los que se aislaron dos dipéptidos: Lys, Ile y Arg, Leu. La reacción del decapéptido con cloruro de dansilo seguida de hidrólisis dio el derivado dansílico de la alanina. Se utilizaron después enzimas para obtener la siguiente información:

i La carboxipeptidasa condujo a treonina.

ii La tripsina dio tres fragmentos: (Ala, Lys, Gly), (Phe, Ile, Arg, Val) y (Leu, Thr, Trp).

iii La quimotripsina produjo tres fragmentos: (Phe, Ile, Gly, Lys, Ala), (Val, Leu, Arg, Trp) y (Thr).

Indique la secuencia de aminoácidos de este decapéptido.

D. Síntesis

El objetivo de construir una cadena de aminoácidos para formar un péptido deseado representa un importante reto para un químico sintético. Consideremos, por ejemplo, que muchas moléculas que poseen dos o más grupos funcionales (los aminoácidos) deben combinarse en un orden muy definido. En cada reacción sólo pueden intervenir puntos de moléculas específicas. Los grupos que ya han experimentado reacción deben protegerse de algún modo frente a las reacciones de los pasos siguientes. Se requieren muchos procesos sintéticos sucesivos, de manera que el rendimiento de cada paso se vuelve particularmente crítico. Además, si el péptido sintético debe duplicar un sistema biológico, debe controlarse la configuración de todos los centros quirales.

Los químicos han ideado métodos muy ingeniosos para alcanzar el objetivo de la síntesis selectiva de péptidos. Las impresionantes síntesis que se han descrito a partir de 1955 dan fe de la originalidad de los que han trabajado en este campo. Sin embargo, es importante recordar que, a pesar de las sofisticadas técnicas

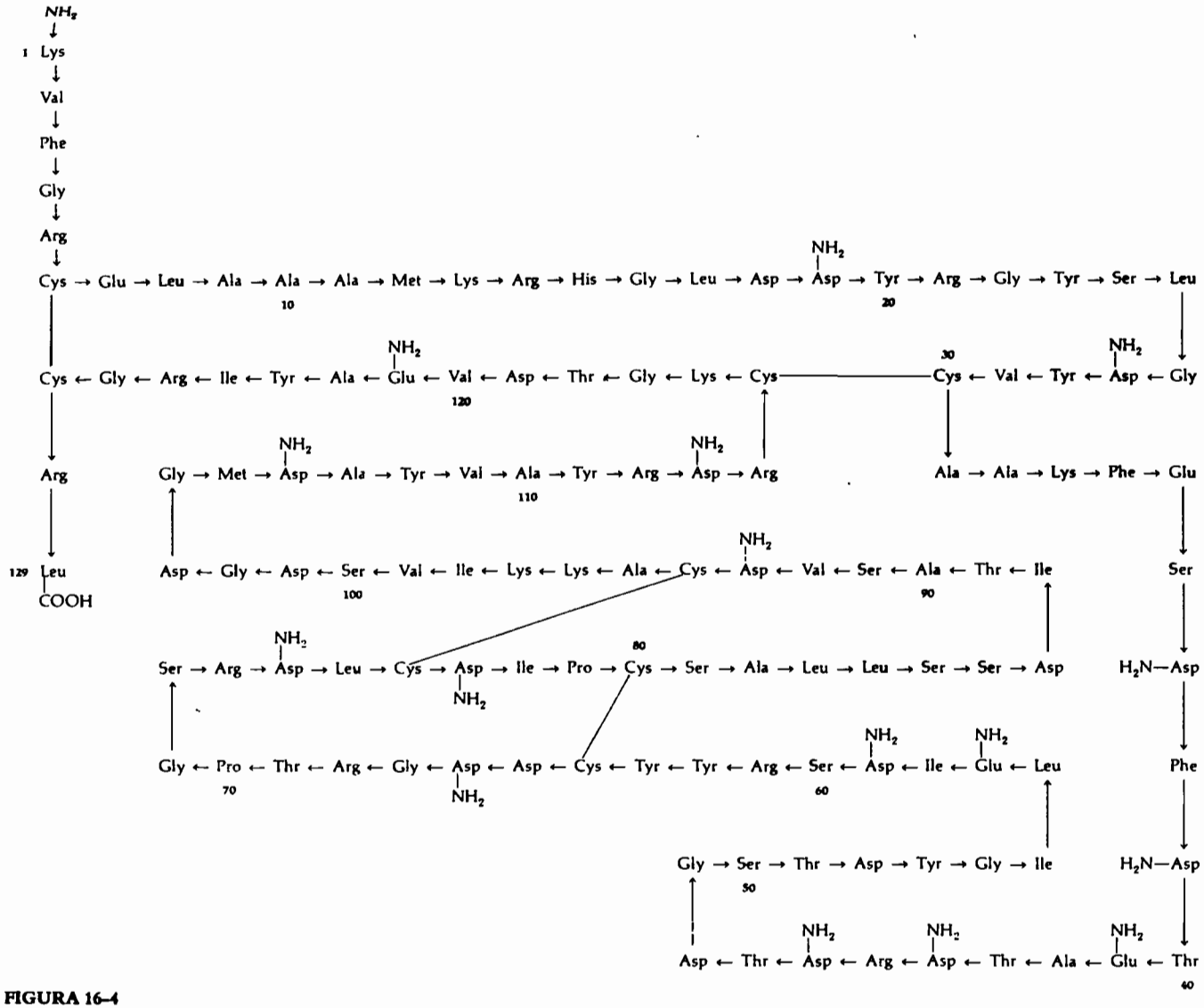


FIGURA 16–4

Secuencia de aminoácidos de la lisozima (los enlaces entre cisteínas son puentes disulfuro).

actualmente asequibles, los químicos tardan aún horas, días o meses para conseguir lo que un sistema biológico puede llevar a cabo en segundos.

PROBLEMA 16-17 **La importancia del rendimiento de cada paso de la síntesis de un péptido es muy grande. La preparación de un decapéptido puede implicar de 30 a 40 reacciones químicas. Suponiendo que cada paso pueda realizarse con un rendimiento del 90 por 100, calcule el rendimiento global de una secuencia de 40 pasos.**

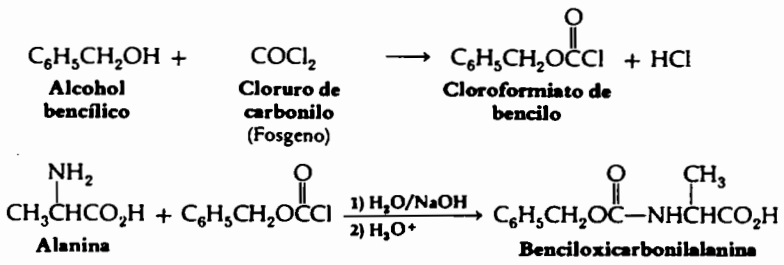
En cada paso de una síntesis de péptido de laboratorio, los grupos amino y carboxilo que no han de reaccionar deben hallarse protegidos (los bioquímicos dicen normalmente *bloqueados*). Hemos visto previamente (sec. 14-3*D*) que un grupo protector debe ser relativamente fácil de introducir en una molécula, que debe ser estable en las condiciones de la reacción deseada (en este caso, formación

TABLA 16-5
Grupos protectores en síntesis de péptidos

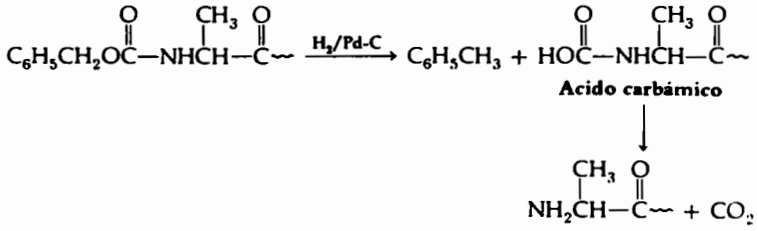
Nombre	Estructura	Abreviatura	Reactivo	Eliminación mediante
Grupos protectores de aminas				
Benciloxicarbonilo	$C_6H_5CH_2OC(=O)-$	Z-	$C_6H_5CH_2OC(=O)Cl$	H_2/Pd-C, HBr, HF, HCl
terc-Butoxicarbonilo	$(CH_3)_3COC(=O)-$	Boc-	$[(CH_3)_3COC(=O)-]_2O$	CF_3CO_2H, BF_3/Et_2O/HF
			$(CH_3)_3COC(=O)-Cl$	
Ciano-*t*-Butoxicarbonilo	$CNCH_2C(CH_3)_2-O-C(=O)-$	Cyoc-	$CNCH_2C(CH_3)_2-O-C(=O)Cl$	NaOH/THF
para-Toluenosulfonilo	p-$CH_3C_6H_4SO_2-$	Tos-	p-$CH_3C_6H_4SO_2Cl$	Na/NH_3
Grupos protectores de carboxilos				
Ester	RO—	—	ROH/H^+ R_3O^+ X^-	H_2O/NaOH, H_3O^+, H_2/Pd-C

de amida), y que debe ser eliminado con facilidad al final de la secuencia. Los grupos utilizados normalmente para proteger grupos amino y carboxilo durante la síntesis de péptidos se han recogido en la tabla 16-5.

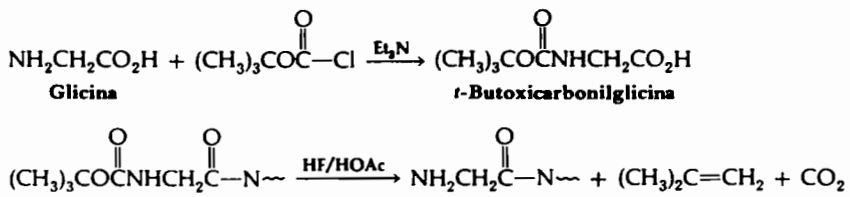
Los grupos benciloxicarbonilo y *terc*-butoxicarbonilo son los grupos N-protectores más utilizados actualmente en síntesis de péptidos. El cloroformiato de bencilo, el reactivo utilizado para preparar los derivados benciloxicarbonílicos, es el semiéster bencílico-semi cloruro de ácido del ácido carbónico.



Los grupos bencilo se eliminan fácilmente por hidrogenólisis o por hidrólisis ácida. Una vez se ha utilizado el aminoácido protegido en una reacción de formación de péptido, se trata el producto con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio. El ácido carbámico inestable que se forma se descarboxila con facilidad liberando el grupo amino original.



El grupo protector *terc*-butoxicarbonilo deriva normalmente del carbonato de di-*terc*-butilo o del cloroformiato correspondiente. Anteriormente, se había utilizado el azidoformiato de *terc*-butilo, pero, al igual que la mayoría de azidas de bajo peso molecular, es sensible al choque y puede dar lugar a explosiones. La eliminación del grupo protector *terc*-butoxicarbonilo se lleva a cabo por tratamiento con un ácido. Para evitar la hidrólisis del enlace peptídico se utiliza un disolvente no acuoso, como el ácido acético glacial.



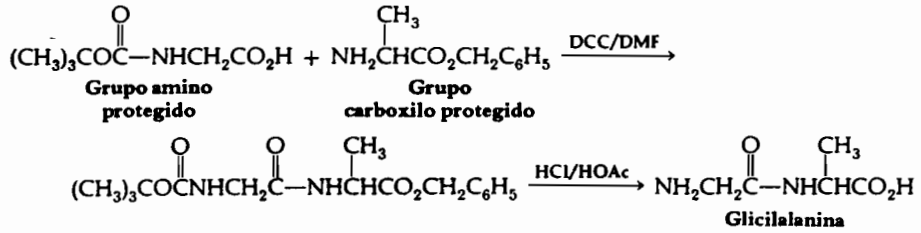
PROBLEMA 16-18

a Sugiera un método para la preparación del cloroformiato de *terc*-butilo.

b Proponga un mecanismo para la desprotección de un péptido protegido por *terc*-butoxicarbonilo.

Los grupos carboxilo se protegen normalmente por conversión en ésteres utilizando un alcohol en condiciones ácidas suaves. El agente alquilante tetrafluoroborato de trietiloxonio es también muy eficaz para la esterificación, pero puede también alquilar grupos amino de ciertas cadenas laterales. La eliminación del grupo protector éster puede llevarse a cabo con base o ácido acuoso, dado que los ésteres se hidrolizan más fácilmente que los péptidos. Los ésteres bencílicos pueden también fragmentarse por hidrogenolisis.

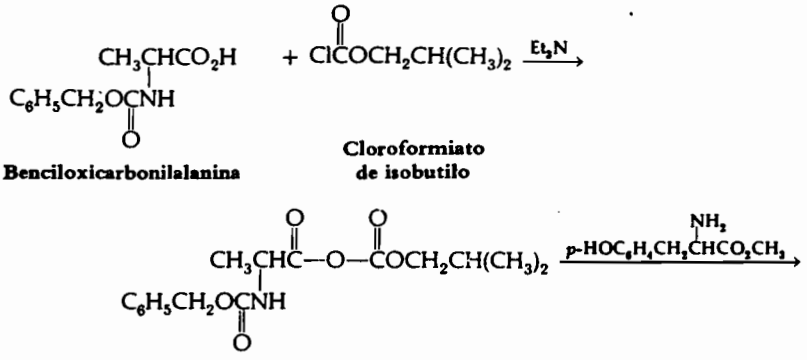
La formación del enlace peptídico requiere algún tipo de grupo activante que promueva la reacción, dado que los ácidos carboxílicos y las aminas no forman amidas con facilidad. Hemos visto anteriormente que la diciclohexilcabodiimida (DCC) es un eficaz reactivo para la formación de ésteres y amidas simples (sección 8-4). Este reactivo es también muy utilizado en síntesis de péptidos.

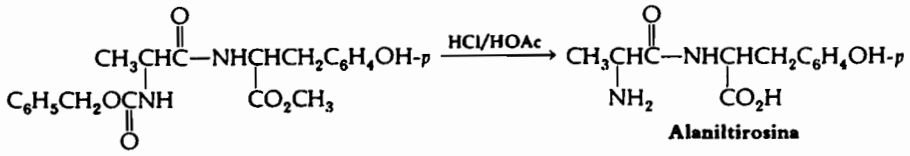


PROBLEMA 16-19

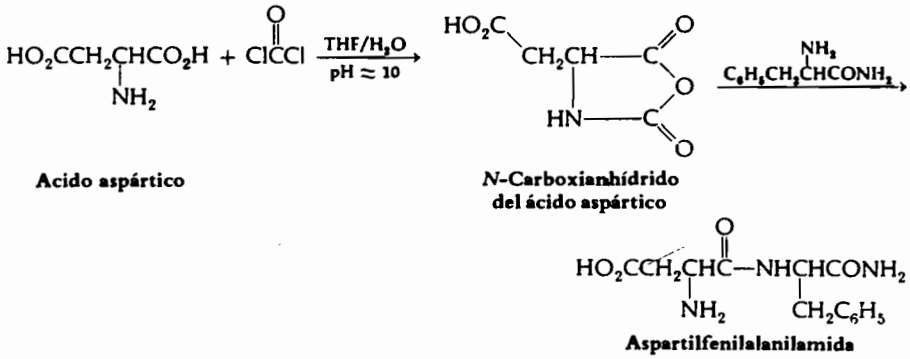
¿Qué dipéptidos se formarían si se trataran glicina y alanina no protegidas con diciclohexilcarbodiimida?

Otro método comúnmente utilizado para la formación del enlace peptídico consiste en la conversión del grupo carboxilo en un derivado más reactivo. Los halogenuros de acilo son normalmente demasiado reactivos, y también ocasionan una importante racemización de los aminoácidos ópticamente activos. La formación de un anhídrido mixto mediante un reactivo tal como el cloroformiato de isobutilo puede llevarse a cabo normalmente con racemización despreciable, siendo relativamente reactivo el intermedio formado.





Otros intermedios interesantes para la síntesis de péptidos son los *N*-carboxianhídridos (NCA) de aminoácidos. Estos intermedios se forman por tratamiento de un aminoácido con fosgeno para llevar a cabo la protección del grupo amino y la activación del ácido carboxílico. El medio de reacción debe ser básico, normalmente pH 10-11, para evitar la descarboxilación y el desbloqueo del grupo amino.



Hemos ilustrado los métodos de síntesis de péptidos con la preparación de algunos dipéptidos. Los péptidos que contienen muchos aminoácidos se preparan del mismo modo. Se protege adecuadamente cada reactivo, formándose luego el enlace peptídico. Se recupera el nuevo péptido, se protege de nuevo y la secuencia se repite hasta que se alcanza el polipéptido deseado. Una síntesis de la oxitocina sirve de ejemplo para esta estrategia (fig. 16-5). Los grupos carboxilo se activan en cada paso en forma de ésteres *p*-nitrofenílicos. Los grupos tiol de las cisteínas se protegen en forma de derivados bencílicos. En el paso final, se eliminan los grupos bencílicos por reducción con sodio metálico en amoniaco, formándose el enlace disulfuro por oxidación con aire.

PROBLEMA 16-20 **Indique cómo podría prepararse cada uno de los siguientes péptidos a partir de los aminoácidos individuales:**

a Phe-Ala-Val

b Ile-Met-Asp

c Lys-Ala-Leu-Phe

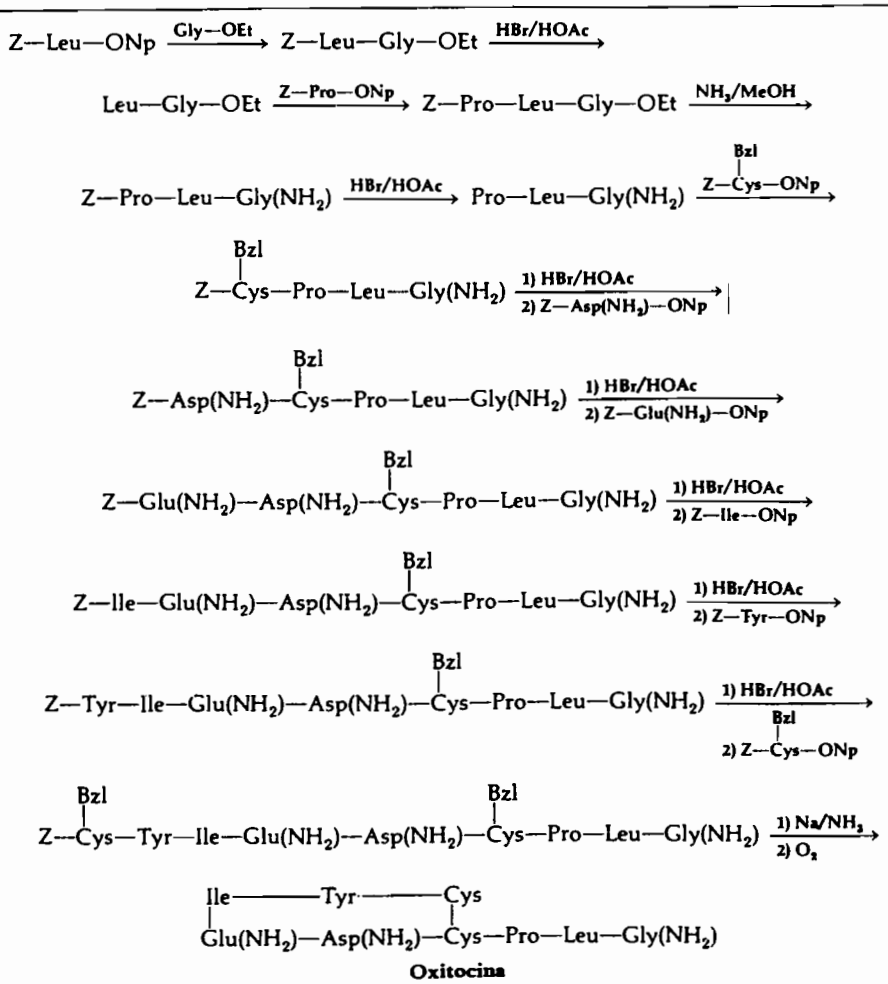
PROBLEMA 16-21 **La síntesis de un péptido se completa a menudo uniendo dos cadenas peptídicas más pequeñas en vez de construir la estructura total unidad a unidad. Un**

hexapéptido podría prepararse, por ejemplo, sintetizando dos tripéptidos y uniéndolos luego —una síntesis convergente—. Suponga que la formación de cada enlace peptídico pueda llevarse a cabo con un 90 por 100 de rendimiento. Calcule el rendimiento que se obtendría si los aminoácidos fueran incorporados de uno en uno y compárelo con el rendimiento de la formación del mismo hexapéptido si se forman primero dos tripéptidos.

La síntesis de muchos péptidos complejos se ha llevado a cabo por el procedimiento por pasos descrito. Merrifield introdujo una impresionante modificación del método, conocida como la *síntesis de péptidos en fase sólida*. Se une la cadena peptídica en crecimiento a una resina polimérica químicamente inerte. Después de

FIGURA 16-5

Síntesis total de la oxitocina.



Oxitocina

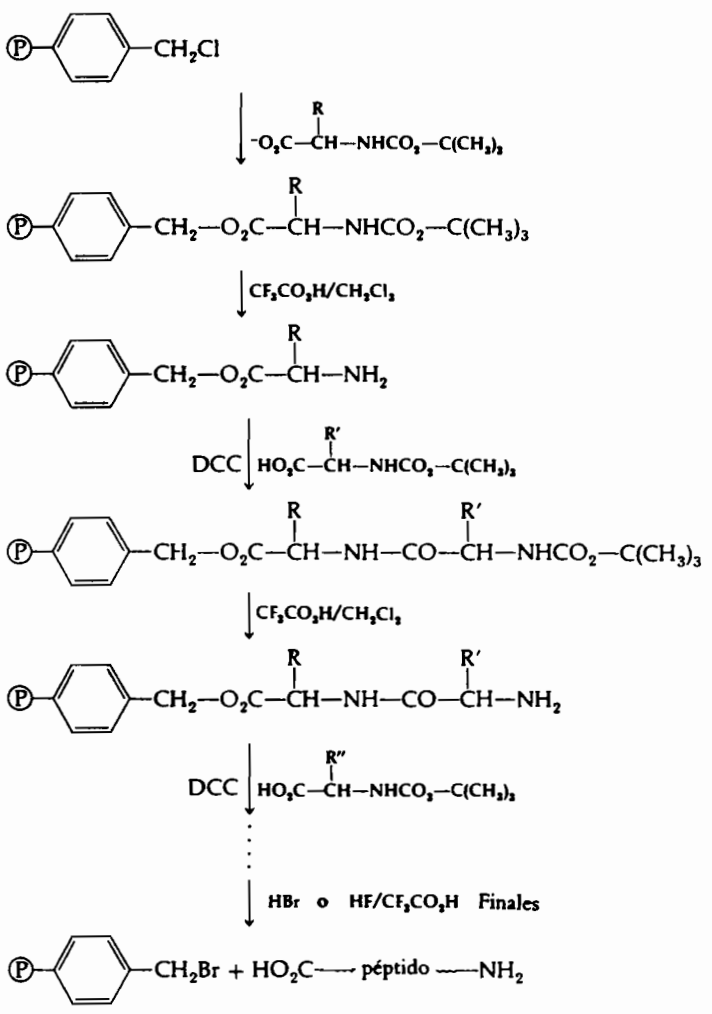
Abreviaturas usadas para los grupos protectores:
Z ≡ Benciloxicarbonilo
Bzl ≡ Bencilo
ONp ≡ *p*-Nitrofenoxilo

cada paso, los reactivos en exceso y los productos laterales no deseados se separan por lavado del polímero. La cadena peptídica, aún unida al polímero, está lista para el próximo paso (fig. 16-6).

La resina soporte es poliestireno, al que se han unido grupos clorometilo en uno de cada cien grupos fenilo. Se protege el grupo amino del aminoácido que va a ser el grupo C-terminal del péptido, uniéndose después al polímero en forma de éster. La eliminación del grupo protector de la amina y la posterior adición del siguiente aminoácido (también con su grupo amino protegido) continúa el crecimiento de la cadena peptídica. En cada paso, los grupos protectores de las aminas se suelen eliminar con ácido trifluoroacético, mientras que la separación final del péptido del polímero se lleva a cabo con HBr o HF.

FIGURA 16-6

Esquema de la síntesis de péptidos en fase sólida.



Ⓟ = Polímero insoluble

La síntesis en fase sólida es fácilmente automatizable, y hoy en día esta instrumentación es asequible comercialmente. La síntesis por este método de la enzima proteica ribonucleasa (fig. 16-7) fue publicada por Merrifield en 1969. La proteína contiene 124 aminoácidos, y fueron necesarias 11.931 operaciones para llevar a cabo 369 reacciones químicas. El rendimiento global fue de un asombroso 18 por 100.

PROBLEMA 16-22 **La bradikinina, un nonapéptido que interviene en el control de la presión de la sangre, fue sintetizada con un rendimiento del 85 por 100 por el método de Merrifield. Indique los pasos de esta síntesis en fase sólida.**

Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg.

16-3 PROTEINAS, ENZIMAS Y BIOSINTESIS

Las proteínas son polipéptidos naturales de elevado peso molecular. Las que poseen sólo aminoácidos se clasifican como *proteínas simples*. Las *proteínas conjugadas* contienen componentes no aminoácidos conocidos como *grupos prostéticos* además del esqueleto de aminoácidos.

La estructura *primaria* de una proteína es la secuencia de aminoácidos y componentes prostéticos con los que está construida; se determina principalmente por los métodos químicos que se consideraron en las secciones precedentes. Las *estructuras secundaria y terciaria* de las proteínas se refieren a la orientación tridimensional de la macromolécula, mientras que la *estructura cuaternaria* describe la ordenación de las diferentes cadenas en los complejos proteicos. Los rayos X y otras técnicas espectrales modernas han resultado de gran utilidad en la elucidación de las características espaciales de las proteínas.

A. La hélice-α

La variedad de grupos que constituyen un polipéptido da lugar a muchas posibilidades de interacciones inter- e intramoleculares. Enlace de hidrógeno, repulsiones estéricas, atracciones de van der Waals y solvatación contribuyen a la conformación tridimensional de las proteínas. Aunque puede imaginarse un número infinito de posibilidades, sólo se encuentran en las proteínas unos pocos tipos de estructura secundaria. Ciertas interacciones específicas limitan en realidad las disposiciones energéticamente favorables de los átomos.

El enlace peptídico es el factor más importante de cara a la determinación de la conformación del péptido. Pauling y Corey determinaron los diagramas de rayos X de dipéptidos y tripéptidos simples. Encontraron que el enlace C–N era más corto y el enlace C=O más largo que los de las amidas no peptídicas análogas. Vieron también que el grupo amida y los dos átomos de carbono adyacentes estaban situados en un plano común, con el átomo de hidrógeno amídico en trans respecto al átomo de oxígeno carbonílico. Estos resultados se atribuyen a la contribución de una estructura resonante en la que el par electrónico del nitróge-

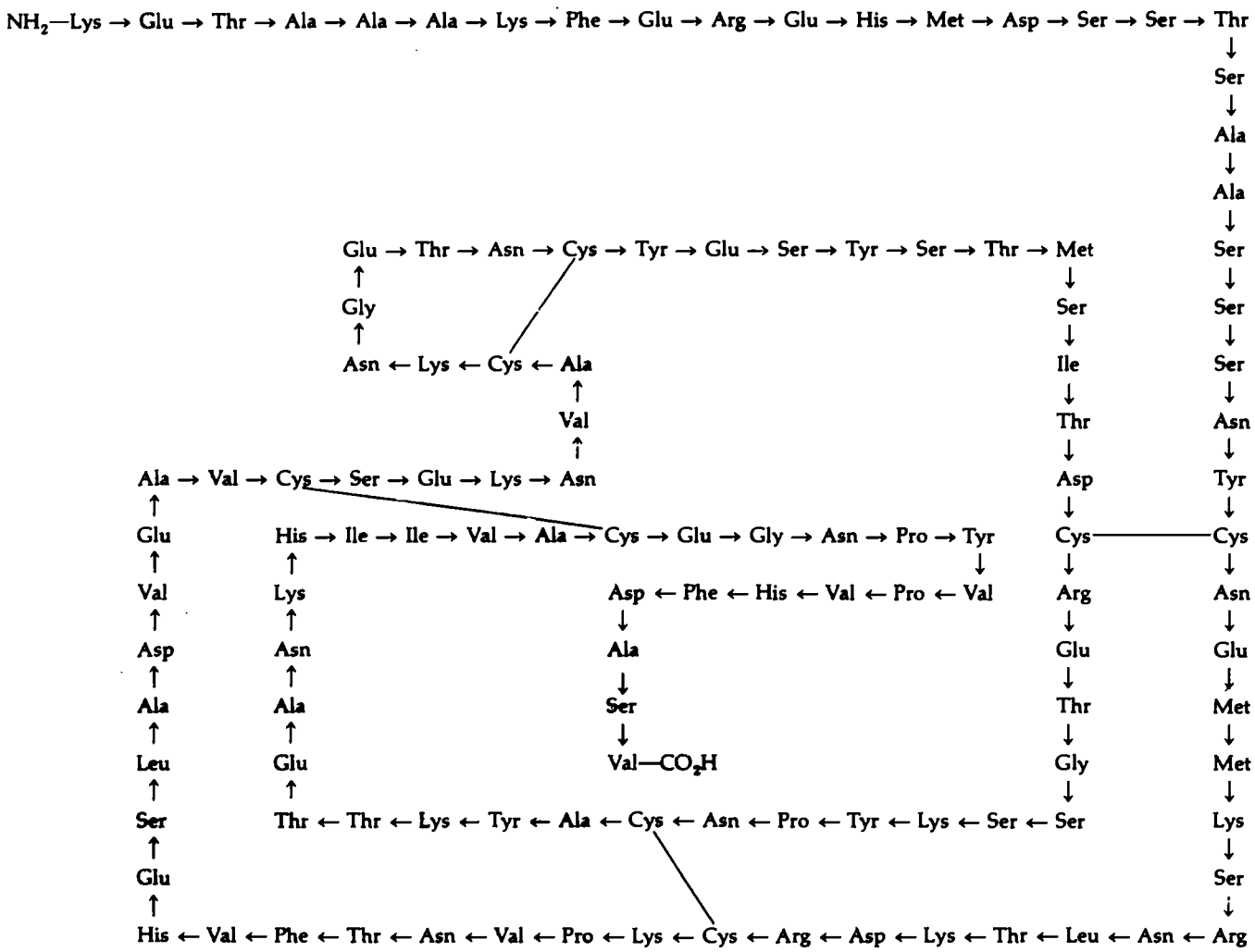
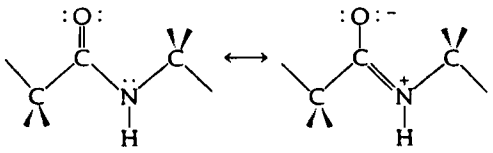


FIGURA 16-7

La secuencia de aminoácidos de la ribonucleasa bovina. (Cada unidad de Cys participa en un puente disulfuro.)

no está deslocalizado hacia el átomo de oxígeno carbonílico. El carácter de doble enlace del enlace peptídico justifica una barrera frente a la rotación de cerca de 10 kcal/mol (42 kJ/mol).



Cuando una serie de enlaces peptídicos formados entre α-aminoácidos están unidos entre sí, la orientación espacial de la cadena dependerá de las relaciones entre los planos de los grupos amida. Las rotaciones más importantes son las de los enlaces sencillos que conectan los grupos amida a los átomos de carbono en α (fig. 16-8). Las interacciones dipolares y estéricas entre aminoácidos restringirán parcialmente la libertad de movimiento respecto a estos enlaces.

Los datos de rayos X indicaron además que las características espaciales de la cadena polipeptídica se repiten a menudo cada 5,4 A (540 pm). Utilizando estos datos y construyendo modelos moleculares cuidadosamente, Pauling y Corey dedujeron que tales cadenas de aminoácidos poseen una conformación de hélice (fig. 16-9). (Recuerde que el almidón, un policarbohidrato, también existe en forma de una hélice, sección 15-3C.) Pauling recibió el premio Nobel de química en 1954 por este trabajo.

Una conformación de hélice-α permite la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre el átomo de oxígeno carbonílico y el átomo de hidrógeno amídico del tercer aminoácido siguiente. En cada vuelta de la hélice están contenidos cerca de 3,6 aminoácidos, de manera que los enlaces de hidrógeno son sólo aproximadamente paralelos al eje de la hélice. La hélice-α es un importante ejemplo de *estructura secundaria de proteína*.

La *difracción de rayos X* ha sido particularmente útil para la elucidación estructural de compuestos biológicos complejos. El método se basa en el principio de que un haz de radiación es dispersado por los electrones que rodean cada átomo

FIGURA 16-8

Relaciones espaciales entre los planos de los grupos amida.

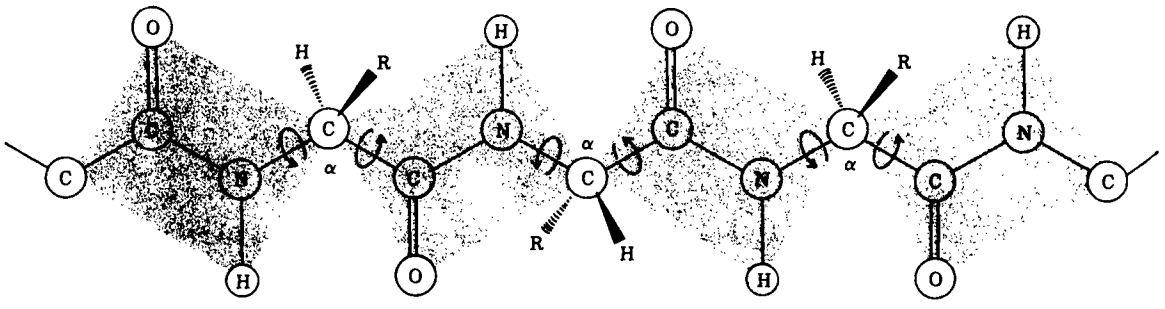
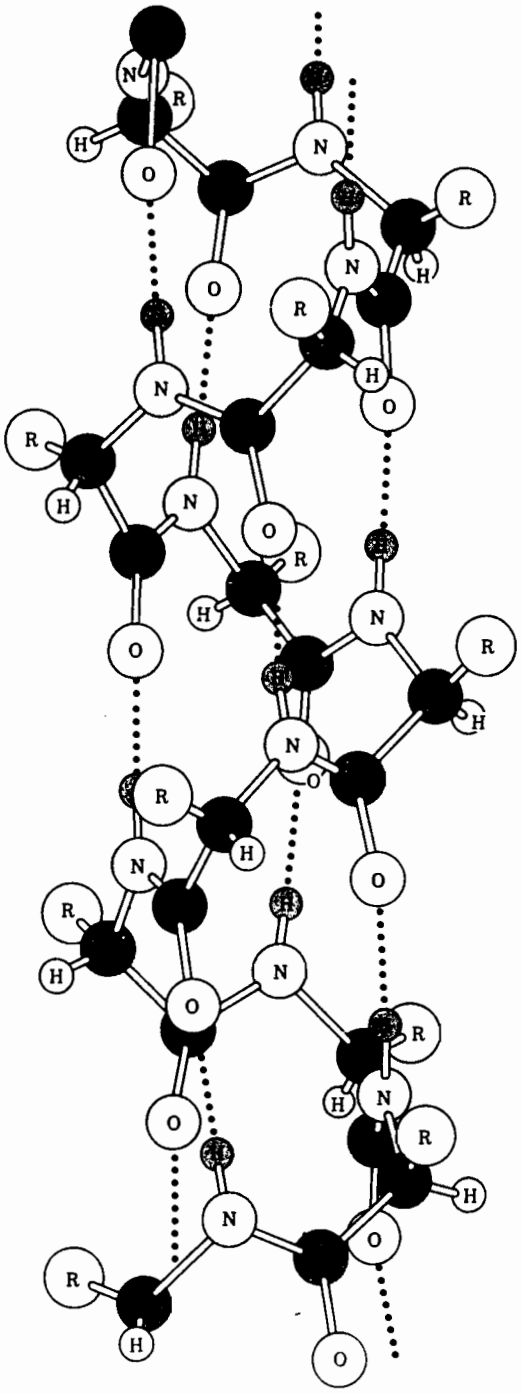
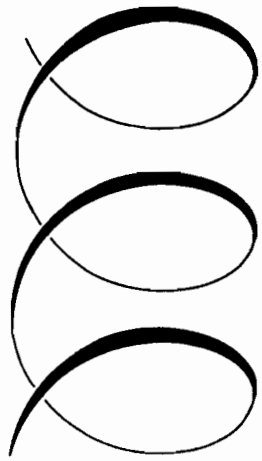


FIGURA 16-9

Hélice-α de una proteína.





de una molécula. Se utilizan rayos X a causa de que sus longitudes de onda son similares a las distancias de enlace y dimensiones atómicas de las moléculas. La radiación dispersada puede interaccionar de manera constructiva o destructiva, produciendo un *diagrama de difracción*. Tales diagramas de difracción dan indicación de las *posiciones relativas* de los átomos dentro de la muestra cristalina.

La determinación de la estructura molecular por difracción de rayos X es en realidad muy compleja. Se obtiene un gran número de «reflexiones» variando el ángulo de incidencia de la radiación. Los datos experimentales se analizan matemáticamente por ordenador dando un mapa de distribución de intensidad del que puede deducirse un «cuadro» aproximado de la estructura molecular. Los datos iniciales constituyen la base para la formulación de un modelo sobre el que se efectúa un posterior refinamiento de lo datos. La utilización eficaz del método requiere una comprensión de la estructura molecular que puede utilizarse para desarrollar estructuras modelo apropiadas. La comparación de los diagramas de difracción esperados para estructuras modelo debe mostrar en último término un buen encaje con los datos observados.

Dado que los rayos X son dispersados por los electrones de un átomo, los átomos de elevado número atómico («átomos pesados») conducen a diagramas de difracción más densos. Sus posiciones pueden determinarse con más precisión que las de los «átomos ligeros». Un método de difracción parecido, denominado *análisis por difracción de neutrones*, implica la dispersión de un haz de neutrones por los núcleos atómicos de una molécula. Atomos tales como el hidrógeno pueden «verse» con la misma precisión que los átomos más pesados. Este método es particularmente útil para el estudio de compuesto orgánicos.

B. Otras características estructurales secundarias y terciarias

No todos los aminoácidos son apropiados para la formación de hélice-α. La prolina, por ejemplo, es relativamente rígida a causa de su estructura cíclica. Además, la formación de un enlace peptídico con la prolina suprime el átomo de hidrógeno amídico, de manera que ya no es posible el enlace de hidrógeno. En los puntos en que existe una prolina en la estructura primaria, la conformación secundaria de hélice-α se ve interrumpida por un recodo o una enroscadura.

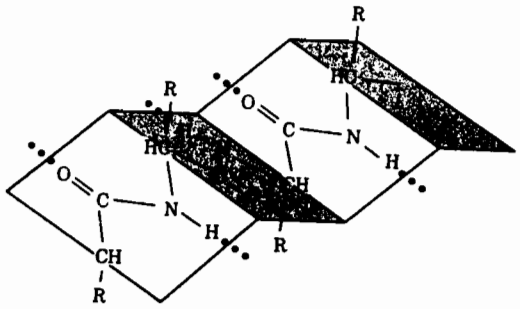
Otra conformación de proteína se denomina como de *lámina plegada-β*. La cadena polipeptídica se extiende en una ordenación en zigzag. Las cadenas paralelas se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno intercadena (fig. 16-10).

La estructura terciaria de una proteína representa el plegamiento de las cadenas polipeptídicas. El plegamiento es más aleatorio que las características estructurales secundarias, pero puede mostrar una forma regular. Los enlaces disulfuro que se forman entre las moléculas de cisteína proporcionan una unión covalente relativamente fuerte que contribuye a la estructura terciaria.

Las *proteínas globulares*, de las que la mioglobina es un ejemplo, constituyen un interesante modelo de estructura terciaria. La mioglobina actúa almacenando y transfiriendo oxígeno. Se encuentra muy relacionada con la hemoglobina, una proteína más compleja.

La mioglobina contiene una cadena polipeptídica de 153 aminoácidos además

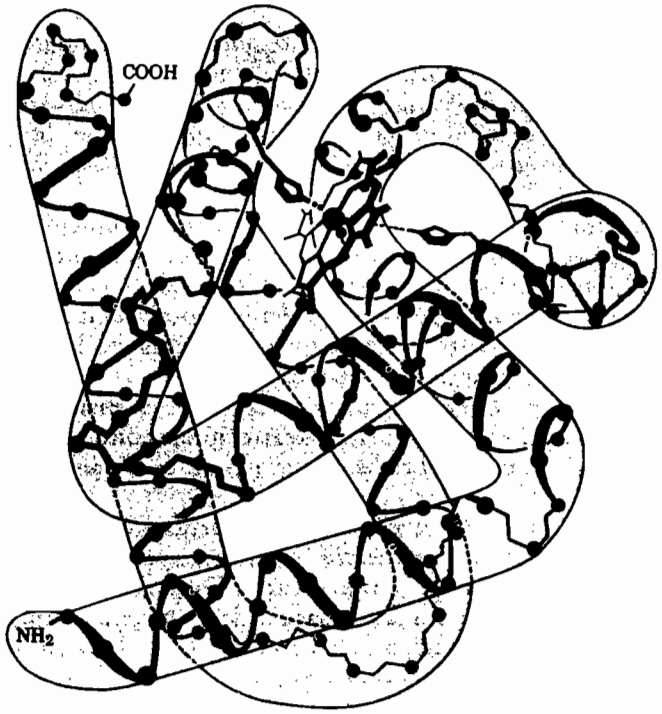
FIGURA 16-10



Conformación de lámina plegada-β de una proteína.

de un grupo prostético de ferroporfirina (hemo) (sec. 11-4*D*). El análisis de rayos X realizado por Kendrew y Perutz (por el cual recibieron el premio Nobel de química en 1962) mostró que consiste en ocho segmentos de hélice plegados en una forma aproximadamente esférica (fig. 16-11). Para conseguir ser soluble en los fluidos corporales acuosos, la mioglobina se pliega de tal manera que los grupos polares (hidrófilos) estén orientados hacia el exterior del glóbulo. La parte central de la proteína constituye una cavidad hidrófoba en la que encaja el grupo hemo. El átomo de nitrógeno de una histidina situada en esta cavidad se enlaza al átomo de hierro dejando libre un punto potencial de coordinación al que puede unirse el oxígeno.

FIGURA 16-11



Estructura de la mioglobina («*The Proteins*», vol. 2, pág. 634. R. E. Dickerson y H. Neurath, Academic Press, 1964).

Las fuerzas que mantienen la estructura tridimensional de las proteínas son relativamente débiles. Pueden ser desbaratadas por el calor, un cambio en el pH, efectos del medio o tensión mecánica. El proceso mediante el cual la conformación natural de una proteína es desbaratada o destruida se conoce como *desnaturalización*.

La cocción de los alimentos es un proceso de desnaturalización muy familiar. La consecuencia más significativa de la desnaturalización es que la proteína pierde su actividad biológica característica. Si bien la desnaturalización es normalmente irreversible, se conocen algunos ejemplos de proteínas que vuelven a su estado natural cuando se eliminan los parámetros perturbadores.

PROBLEMA 16-23

La estructura tridimensional de la polilisina, un péptido que consiste solamente en unidades de lisina, depende del pH del medio. A pH 6-7, la polilisina posee una estructura bastante aleatoria, pero se convierte en una hélice-α regular a pH 11. Sugiera una razón para esta dependencia del pH.

C. Enzimas

Las enzimas son proteínas que catalizan esencialmente todas las reacciones bioquímicas. Han evolucionado hasta ser extraordinariamente específicas respecto a la clase de reacciones que catalizan e incluso respecto al lugar de un sustrato particular sobre el que pueden actuar. Los aumentos en las velocidades provocados por las enzimas son normalmente muy grandes, de manera que una reacción bioquímica puede tener lugar instántanea y cuantitativamente. El mismo tipo de reacción puede necesitar en el laboratorio horas o incluso días en condiciones muy enérgicas.

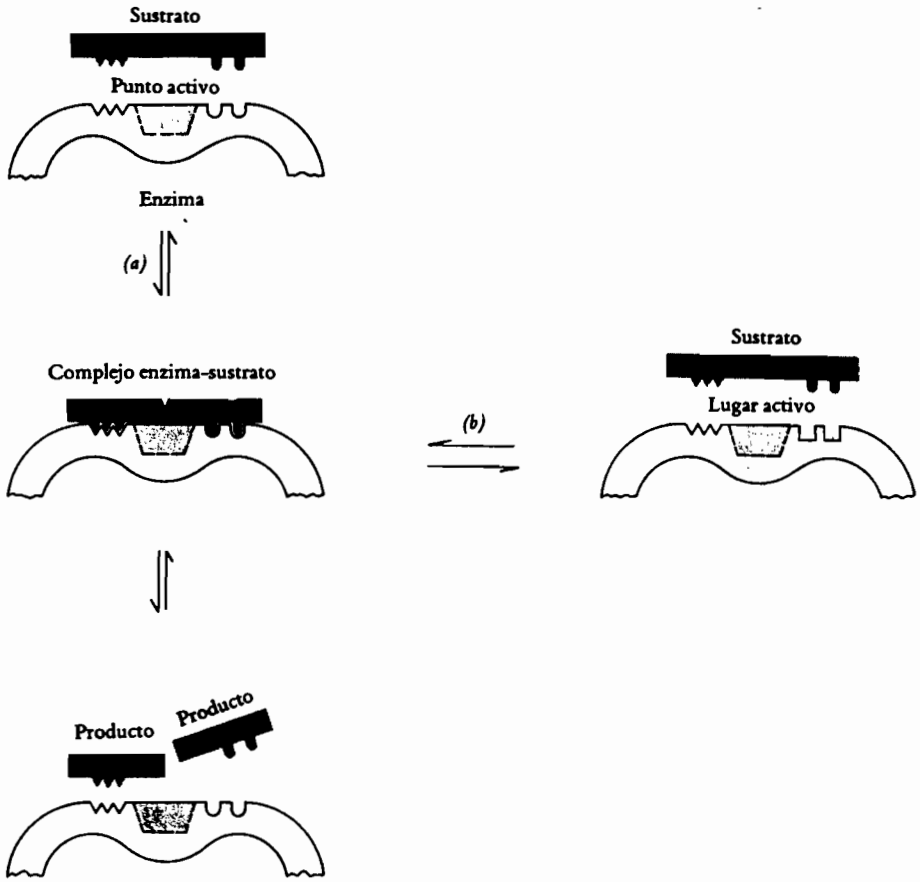
Una enzima se nombra normalmente añadiendo el sufijo *-asa* a una raíz que indica su función o el sustrato sobre el que actúa. Una *oxidorreductasa*, por ejemplo, cataliza una reacción de oxidación-reducción, mientras que una *transferasa* sirve para transferir un grupo específico. Similarmente, la *lactato-deshidrogenasa* cataliza la deshidrogenación del ácido láctico y una *fosfatasa* la hidrólisis de ésteres fosfóricos.

Una enzima inicia su acción formando un complejo con el sustrato. El *complejo enzima-sustrato* puede mantenerse unido por interacciones de van der Waals y electrostáticas, por enlaces de hidrógeno, o más raramente, por formación de enlace covalente. La complejación debe ser rápida y reversible, de manera que el producto se separe inmediatamente después de la reacción y libere a la enzima para una posterior acción catalítica.

El complejo se forma en un *lugar activo* de la enzima. Este es también la región de la enzima que promueve la reacción específica. *El lugar activo debe poseer los átomos y configuraciones correctas para que se produzcan tanto la unión como la catálisis.*

En la figura 16-12 se muestra una representación esquemática del modo de acción de una enzima. La reacción representa una ruptura o su inversa, una construcción. El sustrato es atraído hacia el lugar activo de la enzima, donde un encaje muy específico lleva a la formación del complejo enzima-sustrato. Una vez se ha completado la reacción, la molécula (o moléculas) producto se separa dejando libre a la enzima para otra captura y paso catalítico.

FIGURA 16-12



Modelo esquemático de la acción de una enzima: a) cerradura y llave y b) encaje inducido.

Se hace referencia a la especificidad del encaje enzima-sustrato hablando de un mecanismo de *cerradura y llave* de catálisis enzimática. Las interacciones son tridimensionales, lo que justifica la observación de que un enantiómero de un sustrato pueda ser biológicamente activo y el otro enantiómero inactivo. Existen actualmente pruebas de que en algunos casos el carácter complementario de la enzima y el sustrato separados no necesita ser exacto, dado que el encaje preciso puede inducirse al formarse el complejo (fig. 16-12*b*).

PROBLEMA 16-24 | **La *inhibición enzimática* por varios venenos puede atribuirse a menudo a algún tipo de bloqueo de la interacción enzima-sustrato. Sugiera cómo puede ocurrir este bloqueo.**

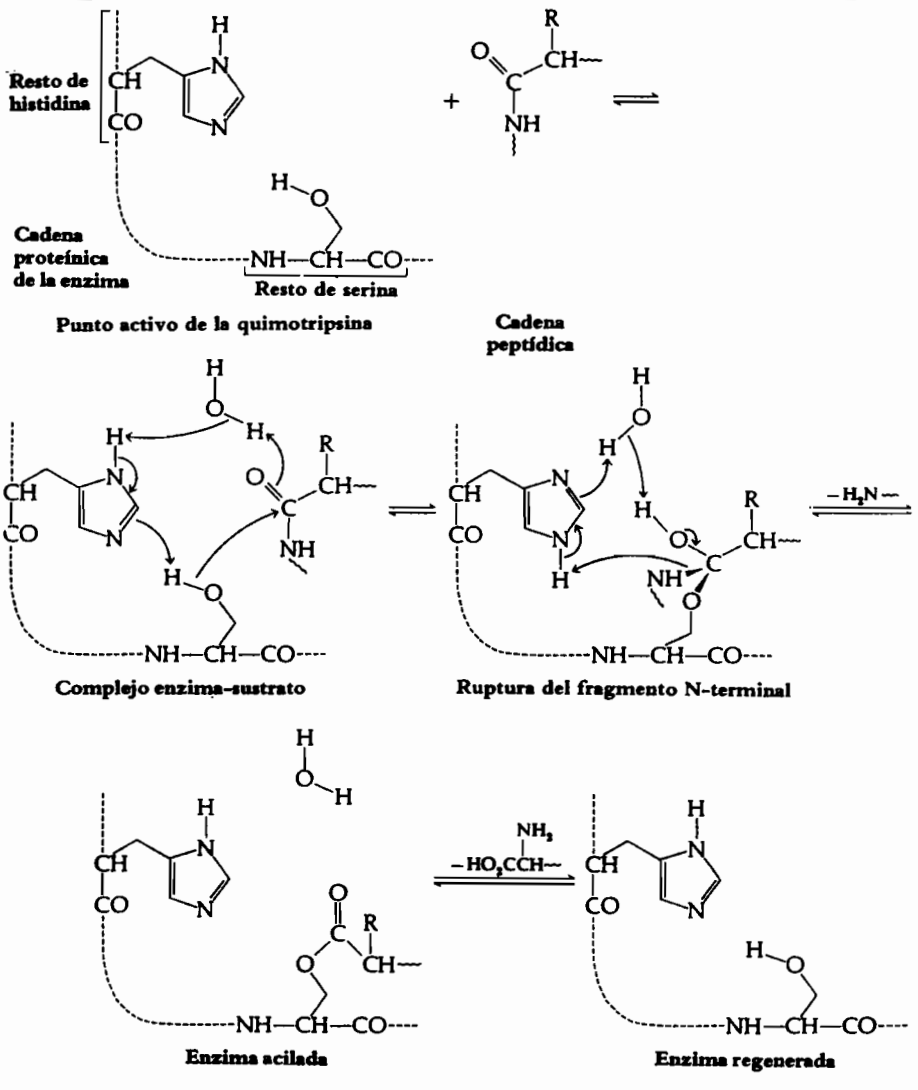
La notable actividad catalítica de las enzimas puede no parecer sorprendente si recordamos los factores requeridos para que transcurra una reacción química (sección 6-5). Los reactivos no sólo deben poseer suficiente energía, sino que deben acercarse en una orientación favorable para que tenga lugar la reacción.

Hemos visto, por ejemplo, muchos casos en los que la orientación favorable asociada a un proceso intramolecular origina una aceleración muy grande con respecto a reacciones intermoleculares comparables. *El complejo enzima-sustrato proporciona la orientación más favorable para que tenga lugar la reacción.* Obsérvese que la enzima no modifica las energías relativas de los reactivos y productos; modifica sólo la energía de activación que controla la velocidad de reacción.

Examinemos la acción de la *quimotripsina*, la más estudiada de las enzimas que existen en el estómago e intestino superior para hidrolizar proteínas. Las proteínas ingeridas en la comida son fragmentadas en sus aminoácidos constituyentes para ser reutilizadas en último término en la síntesis de proteínas del tejido nativo. La quimotripsina cataliza específicamente la interconversión de derivados de ácidos

FIGURA 16-13

Posible mecanismo de la acción de la quimotripsina.



carboxílicos. Se la describe como una acilo transferasa, es decir, como una enzima acilante o desacilante.

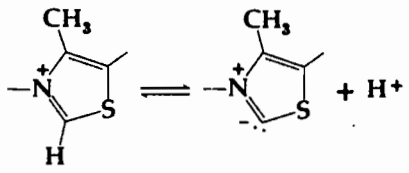
Tres aminoácidos de la enzima parecen estar directamente implicados en la acción de la quimotripsina. La porción imidazólica de la histidina actúa como base, y el grupo hidroxilo de la serina como nucleófilo oxigenado. El ácido aspártico actúa aumentando el carácter nucleófilo del grupo hidroxilo de la serina. La quimotripsina constituye un ejemplo de *catalizador multifuncional*. En la figura 16-13 se representa un esquema mecanístico de la acción de la quimotripsina en el que queda patente la participación de la histidina y la serina.

Los 20 aminoácidos presentes como fragmentos en las proteínas no aportan suficiente variedad de grupos funcionales para catalizar todas las reacciones necesarias para el metabolismo. Por consiguiente, muchos lugares activos de enzimas precisan de grupos funcionales construidos especialmente que formen un complejo con la enzima. Se trata de moléculas pequeñas denominadas *coenzimas*. La sección inferior del lugar activo de la figura 16-12, que se ha representado sombreado entre las líneas de trazos, podría ser una molécula pequeña de coenzima separable. En las enzimas oxidorreductasas, la coenzima es un agente oxidante o reductor que usualmente debe separarse después de actuar para ser «recargado» en otro sitio, es decir, reconvertido en su forma oxidante o reductora. Las vitaminas de la dieta son usualmente coenzimas suministradas intactas en los alimentos, ya que el cuerpo humano depende de otros organismos que fabriquen estos materiales.

La coenzima de oxidorreducción más prominente es el dinucleótido de adenina y nicotinamida (NAD^+, sec. 15-4C), que puede aceptar un hidruro convirtiéndose en NADH. El NAD^+ es un agente oxidante dado que deshidrogena un sustrato. La vitamina niacina (sec. 13-9) es la fuente de esta coenzima. La vitamina B_2 (riboflavina, sec. 15-4C) es un precursor del dinucleótido adenina-flavina (FAD), otra importante coenzima de oxidorreductasa. La vitamina B_1 (tiamina, sec. 13-9) es una coenzima universal responsable de la descarboxilación de los α-cetoácidos. La vitamina B_6 (piridoxal) interviene en la secuencia de transaminación en la síntesis de los aminoácidos (sec. 7-9*B*).

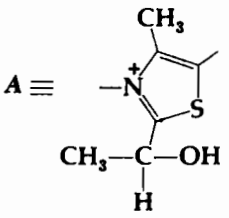
PROBLEMA 16-25

Se cree que la descarboxilación de los α-cetoácidos catalizada por tiamina se inicia con la eliminación de un átomo de hidrógeno ácido del anillo de tiazol de la tiamina.

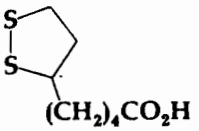


a ¿Por qué es ácido este hidrógeno?

b Proponga un mecanismo para la descarboxilación del ácido pirúvico (CH_3COCO_2H) mediante tiamina. Se sabe que un intermedio final es la especie A.



c **La vitamina *ácido lipoico* es una coenzima en la conversión de A y CoA en acetil coenzima A. Indique de qué manera el intermedio A puede justificar la formación de acetil coenzima A a partir del piruvato inicial.**



Acido lipoico

D. Acidos nucleicos

Vimos en la sección 15-4 que un nucleósido es un glicósido de pentosa en el que el aglicona es una base heterocíclica. Cuando se añade un grupo fosfato, los compuestos se denominan nucleótidos. Los ácidos nucleicos son polinucleótidos gigantes con pesos moleculares próximos a 10^9. Las moléculas son suficientemente grandes para ser vistas con un microscopio electrónico.

Sabemos ahora que la información genética requerida para replicar un organismo vivo está almacenada en los *ácidos desoxirribonucleicos* (ADN) que se encuentran en los cromosomas de las células. El ADN y el relacionado ARN (ácido ribonucleico) controlan la síntesis de proteínas, incluso la de las muchas enzimas metabólicas que participan en las funciones de los seres vivos.

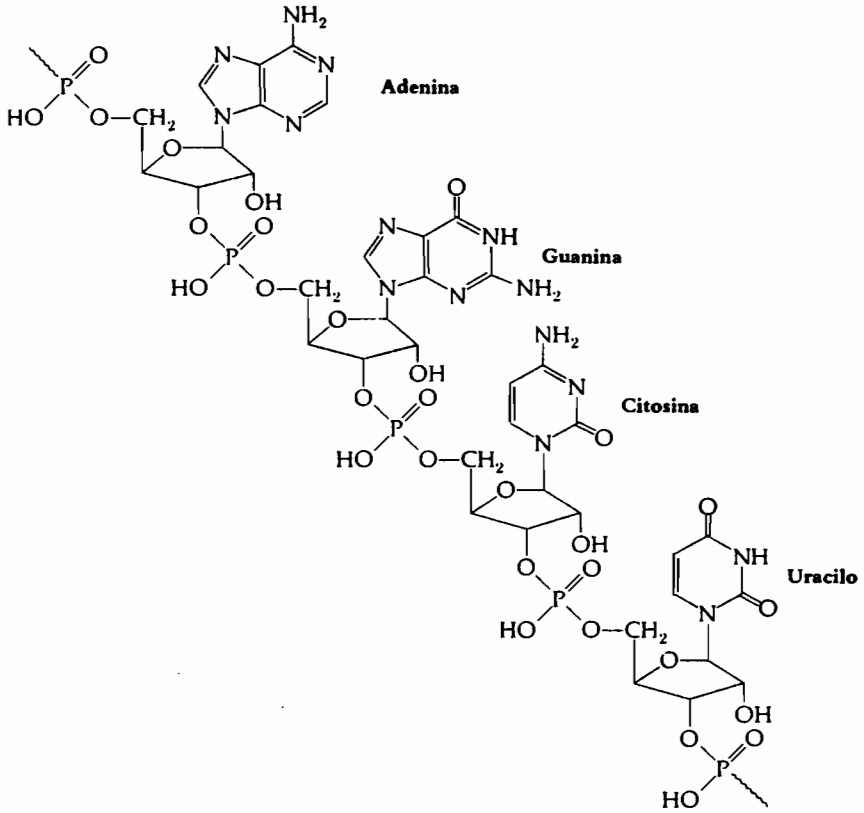
Los nucleósidos del ADN y el ARN están unidos entre sí por unidades de fosfato enlazadas a la posición 3 de una pentosa y a la posición 5 de la siguiente unidad de pentosa. *Son ésteres fosfóricos de un 1,3-diol.* Por convención, la secuencia se dibuja con el fosfato unido por la posición 5 situado a la izquierda de la unidad de ribosa (fig. 16-14).

La presencia del ADN como componente significativo del núcleo celular es conocida desde hace más de cien años, pero hasta la década de 1940 no se descubrió el carácter genético de este material. A partir de este momento se dirigieron grandes esfuerzos hacia la elucidación de la estructura del ADN. En 1953, Watson y Crick sugirieron la estructura totalmente aceptada en la actualidad —la *doble hélice*—. Recibieron (junto con Wilkins) el premio Nobel de fisiología y medicina de 1962 por este trabajo.

El modelo de Watson y Crick para el ADN se desarrolló a partir de datos derivados de muchas fuentes. Uno de los indicios más importantes fue que, si bien la composición del ADN varía de especie a especie, existe una cierta regularidad en la composición relativa de las bases heterocíclicas. *El número de grupos adenina es igual al de grupos timina, mientras que el número de grupos guanina es igual al de grupos citosina.*

FIGURA 16-14

Sección de un ácido ribonucleico (ARN).



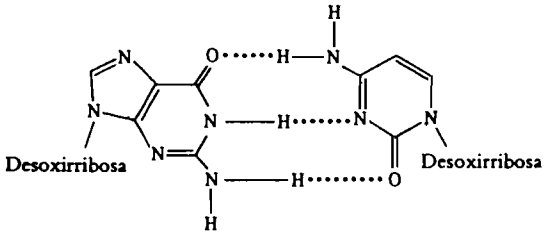
El análisis por rayos X desempeñó también un papel importante. Watson y Crick construyeron modelos moleculares muy precisos basados en los datos de rayos X para ver cómo podrían encajar las piezas. Concluyeron que dos cadenas helicoidales adyacentes de polinucleótidos explicarían los datos experimentales asequibles. Se pensó que las dos cadenas se mantenían juntas mediante interacciones específicas por enlace de hidrógeno de la adenina de una cadena y la timina de la otra y de la guanina de una cadena con la citosina de la otra. El modelo de la doble hélice justifica los datos de rayos X, y el emparejamiento de las bases heterocíclicas, previamente incomprensible (fig. 16-15).

E. Replicación

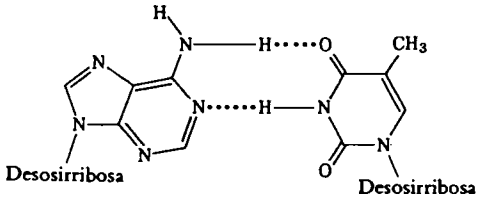
En el trabajo de Watson y Crick, que describía el modelo de doble hélice, se incluía la frase: «No ha escapado de nuestra atención el hecho de que el emparejamiento específico (de bases) que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia para los materiales genéticos». Estos autores eran bien conscientes de que su modelo para el ADN no sólo debía explicar todos los datos físicos y químicos, sino también la transferencia de información genética.

FIGURA 16-15

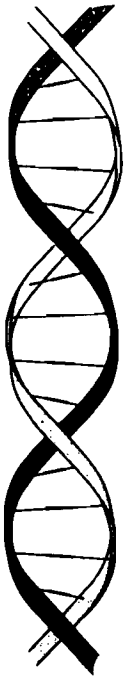
Enlaces de hidrógeno entre pares de bases y modelo de doble hélice de Watson-Crick del ADN.



Sistema de enlaces de hidrógeno para la guanina-citosina



Sistema de enlaces de hidrógeno para la adenina-timina



Enlace de hidrógeno

Par adenina-timina o guanina-citosina

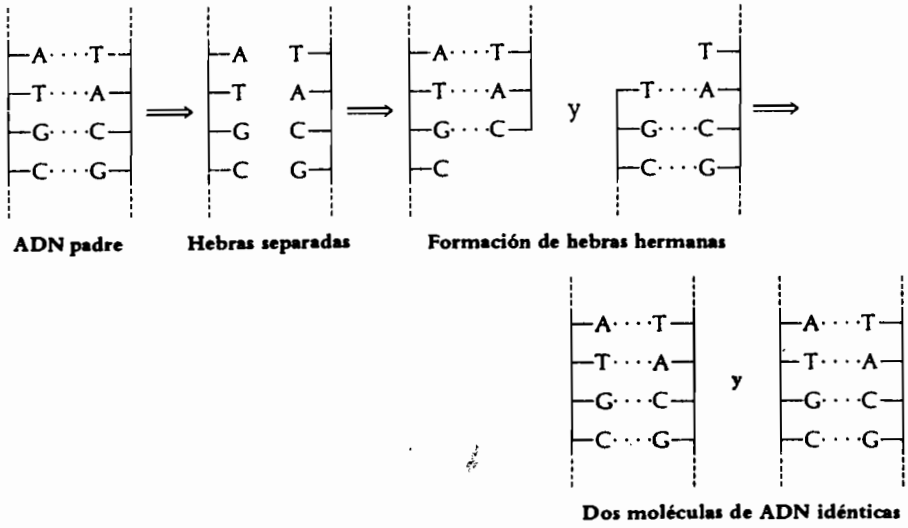
Cadena desoxirribosa-fosfato

La clave para la duplicación de información genética mediante el modelo de Watson-Crick se basa en el concepto de *emparejamiento complementario de bases de nucleósidos*. Empezamos con una molécula de ADN. En algún punto a lo largo de la cadena de polinucleótido se separan las dos hebras de la doble hélice. *Cada uno de los fragmentos separados es la plantilla para la formación de una nueva hebra hija con la secuencia complementaria de pares de bases.* Una vez completado el proceso, la hebra inicial y su hija complementaria constituyen una nueva doble hélice de ADN, y se ha realizado el primer paso de la replicación (fig. 16-16; las letras representan las bases de cada uno de los cuatro nucleósidos).

Los mecanismos del proceso de duplicación son complejos y todavía no están totalmente explicados. El ADN fundamental se reproduce antes de la división celular. El ADN pasa a ser parte de los genes de dos conjuntos idénticos de cromosomas que posteriormente determinarán las posibilidades bioquímicas de las dos nuevas células.

FIGURA 16-16

Modelo de Watson-Crick de la duplicación del ADN.
A ≡ Adenina
T ≡ Timina
G ≡ Guanina
C ≡ Citosina



F. Síntesis de proteínas

La información genética del ADN reside en la *secuencia de bases de los nucleósidos* —el *código genético*.— Una secuencia de tres bases —un *código triplete*— identifica de forma inequívoca el aminoácido que debe utilizarse en la síntesis de una proteína. Existen 64 combinaciones posibles (4^3=64) que pueden identificar los 20 aminoácidos de referencia además de otra información requerida. Así, la secuencia de bases contiene información suficiente para la construcción de cualquier proteína dentro de una célula. Se conoce el código genético para los aminoácidos específicos, habiéndose encontrado que la mayoría de aminoácidos son representados por más de una secuencia de bases de nucleósidos.

Es interesante el hecho de que el ADN no esté implicado directamente en la síntesis de proteínas. La mayoría de síntesis de proteínas tienen lugar en los ribosomas del citoplasma, lejos del ADN del núcleo celular. La información genética es transportada al citoplasma por el ARN *mensajero* (*m*-ARN). Allí el mensaje genético es trasladado al *ARN de transferencia* (*t*-ARN), que es el que realmente aporta los aminoácidos específicos para la cadena peptídica en crecimiento (fig. 16-17).

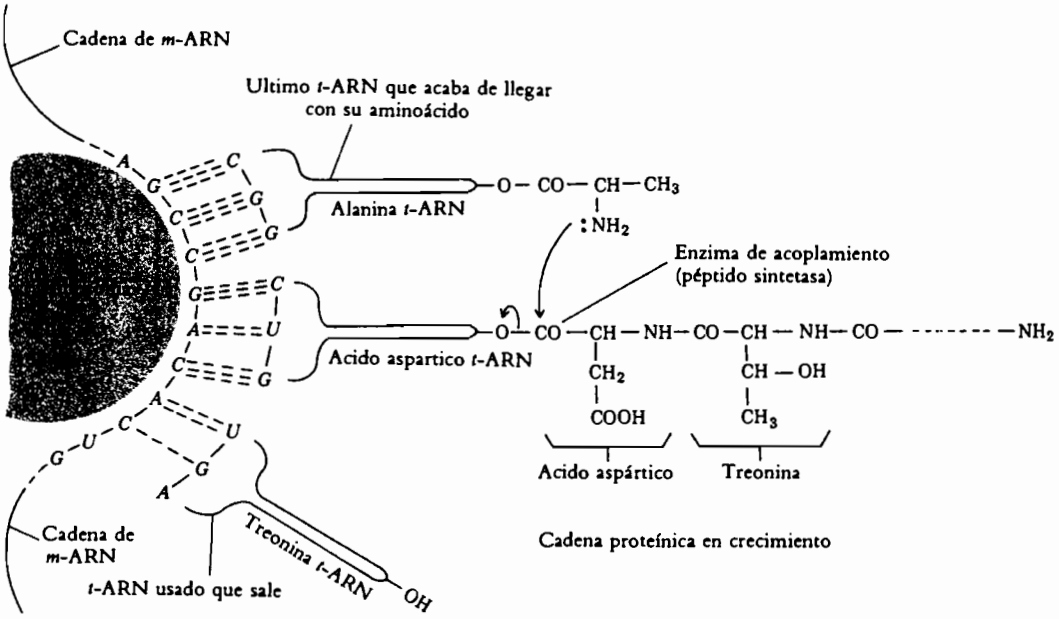
El ARN difiere del ADN en tres aspectos principales:

1 La pentosa es ribosa en vez de 2-desoxirribosa.
2 La molécula es mucho menor que la de ADN y existe en forma de un polinucleótido de una sola hebra.
3 La base uracilo sustituye a la timina, pero mantiene su emparejamiento con la adenina.

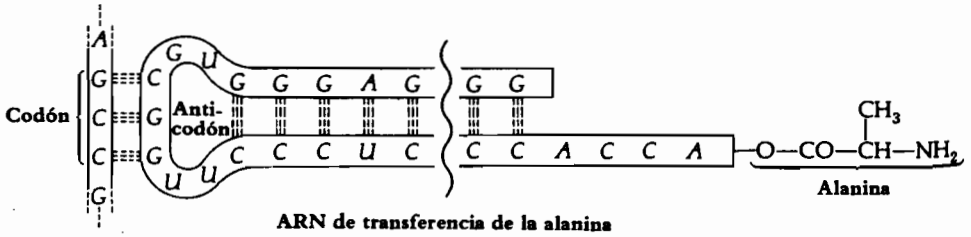
La transmisión de información genética da continuidad al concepto de Watson y Crick de pares de bases complementarias. Por ejemplo, para la incorporación de una molécula de alanina, el ADN trasladaría al *m*-ARN mediante emparejamiento

FIGURA 16-17

Síntesis de proteínas en los ribosomas.



de bases a través de enlaces de hidrógeno la secuencia de bases de nucleósidos GCC (las secuencias GCU, GCA o GCG también funcionarían). Una *secuencia de tres bases en el m-ARN* se conoce como un *codón*. El *m*-ARN migraría al ribosoma, donde trasladaría su mensaje al *t*-ARN mediante emparejamiento con su *secuencia complementaria de bases* en el *anticodón*. Obsérvese que la mayoría de las bases de los nucleósidos del *t*-ARN están emparejadas dentro de la molécula, de manera que no interfieren con el punto de anticodón.



ARN de transferencia de la alanina

Mientras el *m*-ARN se compleja con el ribosoma, el *t*-ARN complementario, con su aminoácido asociado, se empareja con el lugar apropiado del *m*-ARN. Se forman enlaces peptídicos entre los aminoácidos de los transportadores de *t*-ARN, siendo después liberados los transportadores de *t*-ARN de manera que pueden atraer otras moléculas de aminoácido para su utilización posterior. La cadena peptídica en crecimiento está unida al último fragmento incorporado *t*-ARN—aminoácido, siendo únicamente liberada cuando la síntesis de la proteína es completa.

PROBLEMA 16-26 | **Dibuje el emparejamiento por enlace de hidrógeno entre el uracilo y la adenina.**

PROBLEMA 16-27 | **Los codones transportados por el *m*-ARN para indicar isoleucina son AUU, AUC y AUA.**

a ¿Cuáles son los correspondientes anticodones en el *t*-ARN?

b ¿Cuáles son las correspondientes secuencias de bases en el ADN inicial?

Todas las áreas de la ciencia contribuyeron a la comprensión de la síntesis biológica de proteínas y a la transferencia de información genética. En algunos aspectos, resulta asombroso el que se haya podido aprender tanto sobre el mecanismo del proceso en un período de sólo unos veinticinco años. La síntesis biológica de proteínas constituye un ejemplo de la lógica de la ciencia. Las interacciones que conducen a estos procesos son, en sí mismas, muy simples, pero cuando muchas de ellas tienen lugar al mismo tiempo, las restricciones llegan a ser severas y los procesos muy específicos.

16-4 RESUMEN

Los aminoácidos contienen como mínimo un grupo amino y un grupo carboxilo. Los 20 aminoácidos hallados normalmente en las proteínas son α-aminoácidos y poseen la configuración estereoquímica L. Todos los aminoácidos son anfóteros y existen en forma de una sal interna a los valores de pH cercanos a 6. El valor de pH en el que un aminoácido es eléctricamente neutro es el punto isoeléctrico.

La formación de enlaces de amida entre dos o más aminoácidos produce un péptido. Los péptidos son poliaminoácidos, y el enlace de amida mediante el cual se combinan los aminoácidos es un enlace peptídico. Los péptidos se preparan mediante reacciones de las clases introducidas en capítulos precedentes. Para asegurar en cada paso la especificidad de las reacciones se utilizan los grupos protectores apropiados.

El análisis de péptidos incluye la hidrólisis completa para determinar el contenido total de aminoácidos y posteriormente una degradación parcial más cuidadosa para determinar la secuencia de los aminoácidos. Se utilizan diversos métodos químicos y enzimáticos para determinar los aminoácidos N-terminal y C-terminal del péptido. Los fragmentos pequeños pueden analizarse y reconstruirse conceptualmente después como en la resolución de un rompecabezas. Alternativamente, puede seguirse un proceso secuencial para separar y analizar uno a uno los aminoácidos constituyentes.

Las proteínas son polipéptidos de gran tamaño con pesos moleculares mayores de 5.000. Poseen normalmente más de una cadena peptídica, y también pueden contener componentes prostéticos no peptídicos. Las proteínas y los péptidos adquieren formas tridimensionales características como resultado de las restricciones estructurales y de las interacciones no enlazantes dentro de la molécula. La hélice-α, un resultado de la rigidez del enlace peptídico y del enlace de hidrógeno intramolecular, es una orientación espacial habitual. La conformación tridimensio-

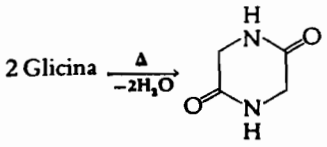
nal de las proteínas es destruida fácilmente por el calor o por un cambio en el pH o en el medio mediante el proceso de desnaturalización.

Las enzimas son las catalizadoras que controlan muchos procesos bioquímicos. Son proteínas con lugares activos para la complejación con moléculas de sustrato y la promoción de reacciones específicas.

Los ácidos nucleicos —grandes moléculas de polinucleótidos— controlan la biosíntesis de las proteínas. El ADN, una molécula de dos hebras en conformación de doble hélice, contiene la información genética necesaria para la síntesis de nuevas moléculas de proteína. Las interacciones entre bases de nucleósidos complementarias llevan a cabo el notable proceso de la transferencia genética, síntesis de proteínas y, consiguientemente, la replicación de un organismo vivo.

16-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

16-28 Al calentar la glicina, el primer producto que puede aislarse es la 2,5-dicetopiperazina cíclica (anhídrido de glicina) correspondiente a la reacción de 2 moles de glicina con pérdida de 2 moles de agua. Sugiera un mecanismo para esta reacción.



16-29 La biosíntesis de la prolina tiene lugar a partir del ácido glutámico. Sugiera una secuencia de reacciones para esta transformación que pueda esperarse que correspondan a procesos bioquímicos razonables.

16-30 Una razón por la que los cloruros de acilo no son buenos precursores de péptidos es que su formación a partir de α-aminoácidos ópticamente activos conduce a una considerable racemización. Sugiera un mecanismo para la racemización.

16-31 La hidrólisis completa de 100 g de un polipéptido condujo a las siguientes cantidades de los aminoácidos constituyentes: glicina, 3,0 g; alanina, 0,9 g; valina, 3,7 g; prolina, 6,9 g; serina, 7.3 g; arginina, 86,0 g.

a Determine las proporciones relativas de los aminoácidos constituyentes del péptido.

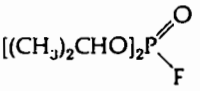
b ¿Cuál es el peso molecular mínimo del péptido?

***16-32** El espectro de RMN de la *N,N*-dimetilformamida a 25° es, δ-ppm: 2,88 (3, *s*), 2,97 (3, *s*), 8,02 (1, *s*). Al aumentar la temperatura de la muestra, los picos a 2,88 y 2,97 ppm se ensanchan y coalescen. A cerca de 170° se han convertido en un singlete con un área relativa de 6.

a Explique el resultado de RMN.

b Relacione este hecho con la estructura de los péptidos.

16-33 La hidrólisis mediante la enzima quimotripsina es inhibida por el fluorofosfato de diisopropilo (DFP). Sugiera un mecanismo para este proceso.



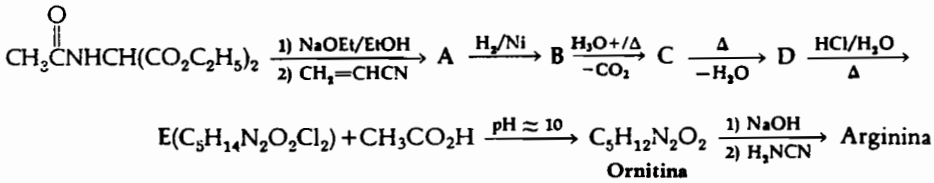
16-34 Se trató un pentapéptido con cloruro de dansilo (DNS-Cl) y al hidrolizar se obtuvo DNS-Gly+2Gly+2Ser.
El pentapéptido se hidrolizó entonces parcialmente y se marcaron con cloruro de dansilo los tres fragmentos obtenidos. Se hidrolizaron los fragmentos marcados dando:

DNS-Ser+Ser+2 Gly
DNS-Gly+Ser+Gly
DNS-Ser+Gly+Ser

Deduzca la estructura del pentapéptido.

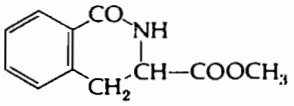
16-35 Un heptapéptido dio, por hidrólisis completa, 2 Ala, Glu, Leu, Ile, Phe y Val. El tratamiento con dinitrofluorobenceno (DNP-F) y posterior hidrólisis dio, entre otros fragmentos, DNP-Val y DNP-Val-Leu. Cuando se trató el heptapéptido original con la enzima carboxipeptidasa, se obtuvo inicialmente alanina, empezando a aparecer después ácido glutámico. La hidrólisis parcial del heptapéptido seguida de tratamiento con DNP-F dio DNP-Leu-Ile. Un tripéptido obtenido en la hidrólisis parcial estuvo constituido por fenilalanina, ácido glutámico y alanina, y dio alanina por tratamiento con DNP-F e hidrólisis. Proponga una estructura para el heptapéptido.

16-36 La ornitina, un aminoácido no proteico de origen natural, puede sintetizarse mediante las reacciones siguientes. La ornitina también reacciona con H_2N-CN en condiciones básicas dando arginina. Dé una fórmula estructural para la ornitina y para los intermedios de su síntesis.



16-37 La quimotripsina cristalina pura, que se vende comercialmente, puede utilizarse para catalizar la hidrólisis de ésteres o amidas sobre sustratos apropiados. Mediante la selección de un sustrato artificial y la comparación de la velocidad de hidrólisis del mismo con la velocidad de hidrólisis de otros de referencia, como un éster de la fenilalanina, puede estudiarse la naturaleza del «encaje» del sustrato en la enzima requerida para que se manifieste la actividad catalítica. ¿Qué podemos concluir de las siguientes velocidades?

	Velocidad
$C_6H_5CH_2CH(NHCOCH_3)COOC_2H_5$	
Derivado de la L-Fenilalanina	$6{,}2 \times 10^4$
Derivado de la D-Fenilalanina	~0
$C_6H_5CH_2CH_2COOC_2H_5$	15
L-$CH_3CH(NHCOCH_3)COOC_2H_5$	2

L-$C_6H_5CH_2C(CH_3)(NHCOCH_3)COOC_2H_5$	~0
	
Isómero-D	$4{,}3 \times 10^4$
Isómero-L	11

16–38 Tuppy determinó la estructura de la oxitocina prácticamente al mismo tiempo que du Vigneaud. La hidrólisis de la oxitocina oxidada suministró cuatro dipéptidos (1-4) y dos tripéptidos (5 y 6). El grupo N-terminal de cada uno de ellos, determinado mediante análisis con dinitrofluorobenceno, se encuentra subrayado. Una ruptura enzimática específica de la oxitocina oxidada dio dos tetrapéptidos (7 y 8), cuyos grupos N-terminales están indicados. Indique cómo pueden utilizarse estos datos para deducir la secuencia de aminoácidos de la oxitocina.

1	Asp-$CySO_3H$	5	Tyr, Glu, Ile
2	$CySO_3H$-Tyr	6	$CySO_3H$, Leu, Pro
3	Leu-Gly	7	$CySO_3H$, Glu, Tyr, Ile
4	Ile-Glu	8	Asp, $CySO_3H$, Leu, Pro

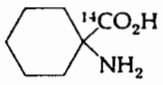
16–39 Sugiera una secuencia para cada una de las siguientes síntesis partiendo del compuesto indicado y otros productos necesarios.

a $C_6H_5C(NH_2)(CH_3)CO_2H$ a partir de C_6H_6

b $CH_3CH_2CH_2CH(NH_2)CO_2H$ a partir de $CH_3(CH_2)_3CO_2H$

c $CH_3CH_2{}^{14}CH(NH_2)CO_2H$ utilizando $^{14}CO_2$

d $CH_3CH_2CH(NH_2)CO_2H$ a partir de $CH_2(CO_2C_2H_5)_2$

e  usando $H^{14}CN$

f Ala-Val-Phe-Met-Ala a partir de los aminoácidos individuales

17 LIPIDOS

17-1 DERIVADOS DEL GLICEROL

A. Grasas y aceites. B. Biosíntesis de los ácidos grasos. C. Fosfolípidos.

17-2 ESTEROIDES

A. Características estructurales. B. Síntesis y biosíntesis.
C. Hormonas esteroides.

17-3 PROSTAGLANDINAS

A. Características estructurales. B. Síntesis y biosíntesis.

17-4 FEROMONAS

A. Estructura y origen. B. Síntesis.

17-5 RESUMEN

17-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Los lípidos son los compuestos que pueden extraerse de las células y tejidos mediante disolventes orgánicos no polares. Son los componentes *insolubles en agua* derivados de las plantas y animales.

Esta clasificación es poco usual, ya que los lípidos no poseen propiedades químicas o estructurales características. El único nexo de unión entre los compuestos de este grupo es su método de aislamiento y sus orígenes biogenéticos similares. En muchos aspectos, la clasificación como lípidos es un cajón de sastre para moléculas biológicas muy diversas e interesantes.

17-1 DERIVADOS DEL GLICEROL

Los materiales lípidos más abundantes hallados en los organismos vivos son derivados del glicerol. Las *grasas* y *aceites* son triésteres del glicerol, es decir, *triacilgliceroles* (denominados a menudo *triglicéridos*). Los *fosfolípidos* son ésteres mixtos del glicerol en los que uno de los grupos hidroxilo del glicerol está esterificado con un resto de ácido fosfórico. Los *esfingolípidos* son derivados del aminoglicerol, muy relacionados con los fosfolípidos.

A. Grasas y aceites

Las grasas y aceites son los lípidos más comunes del glicerol. Son triésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga. Dado que pueden formarse en los organismos vivos a partir de carbohidratos en exceso, actúan como una importante reserva de energía.

Las grasas son triglicéridos sólidos, mientras que los aceites son líquidos a temperatura ambiente. Es común denominar aceites a todos los líquidos viscosos. En esta sección sólo se considerarán los aceites lipídicos de origen biológico.

Los *ácidos grasos* de los que se componen las grasas y aceites son normalmente moléculas no ramificadas que contienen de 14 a 22 átomos de carbono. Resulta interesante el hecho de que casi siempre posean un número par de átomos de carbono, lo que está relacionado con su origen biosintético (sec. 17-1*B*). La hidrólisis de lípidos conduce tanto a ácidos grasos saturados como insaturados. Los dobles enlaces de estos últimos poseen la configuración *Z* (cis) (tabla 17-1).

Los triglicéridos pueden ser ésteres de ácidos grasos idénticos o diferentes. Las grasas y aceites naturales son mezclas de ésteres del glicerol en las que normalmente predominan uno o dos ácidos grasos como componentes (tabla 17-2). Los aceites de oliva, por ejemplo, contienen un elevado porcentaje de ácido oleico, mientras que los aceites de maíz se componen principalmente de los ácidos linoleico y oleico. Estos son los ácidos insaturados comunes utilizados en la preparación de alimentos. La mantequilla contiene muchos ácidos grasos, la mayoría de los cuales son saturados. Los triglicéridos sólidos (grasas) contienen normalmente un porcentaje más elevado de ácidos grasos saturados.

TABLA 17-1

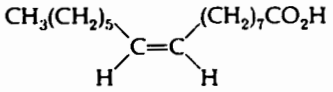
Acidos grasos comunes.

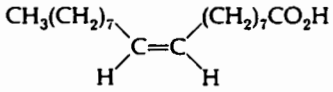
$CH_3(CH_2)_{10}CO_2H$
Acido láurico
(p.f. 44°)

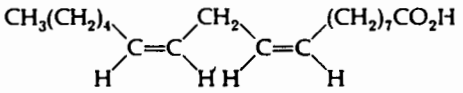
$CH_3(CH_2)_{12}CO_2H$
Acido mirístico
(p.f. 58°)

$CH_3(CH_2)_{14}CO_2H$
Acido palmítico
(p.f. 63°)

$CH_3(CH_2)_{16}CO_2H$
Acido esteárico
(p.f. 72°)


Acido palmitoleico
(p.f. 32°)


Acido oleico
(p.f. 16,3°)


Acido linoleico
(p.f. −5°)

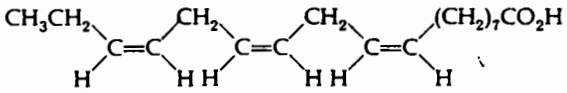

Acido linolénico
(p.f. −11,3°)

TABLA 17-2

Composición típica de grasas y aceites en ácidos grasos.

	Composición media, %							
Grasa o aceite	Láurico	Mirístico	Palmítico	Esteárico	Palmitoleico	Oleico	Linoleico	Linolénico
Animal								
Mantequilla	2,5	11,1	29,0	9,2	4,6	26,7	3,6	—
Manteca de cerdo	—	1,3	28,3	11,9	2,7	47,5	6	—
Hígado de bacalao	—	5,8	8,4	0,6	20,0	← 29,1 →		—
Ballena	0,2	9,3	15,6	2,8	14,4	35,2	—	—
Vegetal								
Manteca de cacao	—	—	24,4	35,4	—	38,1	2,1	—
Coco	45,4	18,0	10,5	2,3	0,4	7,5	—	—
Maíz	—	1,4	10,2	3,0	1,5	49,6	34,3	—
Semilla de algodón	—	1,4	23,4	1,1	2,0	22,9	47,8	—
Linaza	—	—	6,3	2,5	—	19,0	24,1	47,4
Oliva	—	—	6,9	2,3	—	84,4	4,6	—
Cacahuete	—	—	8,3	3,1	—	56,0	26,0	—
Soja	0,2	0,1	9,8	2,4	0,4	28,9	50,7	6,5

PROBLEMA 17-1 **Dibuje todos los isómeros posibles del palmitoildiestearoilglicerol.**

Las *ceras* son ésteres de ácidos grasos de cadena larga y alcoholes de cadena larga. No están constituidos por unidades de glicerol. Las ceras lipídicas difieren estructuralmente de las ceras de parafina derivadas del petróleo.

$CH_3(CH_2)_{14}CO_2CH_2(CH_2)_{28}CH_3$

Palmitato de miricilo
(de la cera de abejas)

$CH_3(CH_2)_{24}CO_2CH_2(CH_2)_{28}CH_3$

Cerotato de miricilo
(de la cera de carnauba)

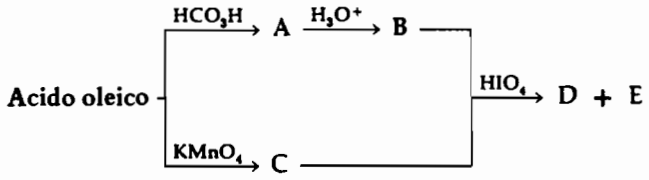
El grupo éster y los dobles enlaces de los triglicéridos pueden experimentar reacciones químicas. La hidrólisis completa proporciona los ácidos grasos constituyentes, además de glicerol, y es uno de los métodos comunes de elucidación de características estructurales generales. La saponificación de las grasas y aceites tiene importancia industrial para la fabricación del jabón (sec. 8-3*C*). La enzima lipasa hidroliza los lípidos durante el proceso digestivo.

La insaturación de las grasas y los aceites se determina usualmente por adición cuantitativa de yodo (generalmente en forma de ICl) a los dobles enlaces (sección 11-3*A*). La hidrogenación de los dobles enlaces de los aceites insaturados es el método industrial para la conversión de aceites en grasas. La oxidación de los dobles enlaces tiene importancia tanto comercial como biológica. La oxidación controlada de aceites es el proceso mediante el cual se endurecen las pinturas. No obstante, una oxidación similar constituye un problema para el almacenamiento de alimentos durante largos períodos de tiempo, dado que se trata de un mecanismo importante de degradación biológica.

PROBLEMA 17-2 **Cuando se calienta ácido oleico en presencia de un catalizador, tiene lugar una isomerización configuracional, produciéndose una mezcla en la que predomina el ácido elaídico. Sugiera una estructura para el ácido elaídico.**

PROBLEMA 17-3 **Una de las grasas que pueden aislarse de la nuez moscada da, por hidrólisis completa, glicerol y ácido miristico. Sugiera una estructura para esta grasa.**

PROBLEMA 17-4 **Identifique las estructuras de los compuestos representados mediante letras que se forman durante la degradación del ácido oleico.**



B. Biosíntesis de los ácidos grasos

La observación de que los ácidos grasos casi siempre poseen estructuras que difieren en dos átomos de carbono sugirió que un fragmento de dos átomos de carbono podría ser su precursor. Sabemos ahora que el acetato, en forma de acetil CoA (sec. 8-3*D*), es el punto de partida para la biosíntesis de los ácidos grasos. No obstante, el proceso no implica un acoplamiento secuencial de unidades de acetato, dado que éste resulta ser un proceso energéticamente desfavorable.

Una observación importante de cara a la elucidación del mecanismo de la biosíntesis de los ácidos grasos fue que se requiere dióxido de carbono. Sin embargo, la utilización de CO_2 marcado isotópicamente demostró que el átomo de carbono *no se incorpora* al producto final. El CO_2 se combina con el acetil CoA

FIGURA 17-1

Biosíntesis de ácidos grasos.

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + CO_2 + ATP \longrightarrow HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + ADP$$

Acetil CoA — Malonil CoA

$$HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + ACP{-}SH \rightleftharpoons HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP$$

Malonil ACP

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}SCoA + ACP{-}SH \rightleftharpoons CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP \xrightleftharpoons{\text{Sintasa-SH}} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}S\text{-sintasa}$$

Acetil ACP — Acetil sintasa

$$HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}S\text{-sintasa} \longrightarrow CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + CO_2$$

Acetoacetil ACP

$$CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + NADH \xrightarrow{[H^+]} CH_3\overset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + NAD^+$$

β-Hidroxibutiril ACP

$$CH_3\overset{OH}{\underset{|}{C}}HCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP \longrightarrow CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + H_2O$$

Crotonil ACP

$$CH_3CH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + NADH \xrightarrow{[H^+]} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP + NAD^+$$

Butiril ACP

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP \xrightleftharpoons{\text{sintasa-SH}} CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S\text{-sintasa}$$

Butiril sintasa

$$CH_3CH_2CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S\text{-sintasa} + HO_2CCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}S{-}ACP \longrightarrow \longrightarrow \text{etc.}$$

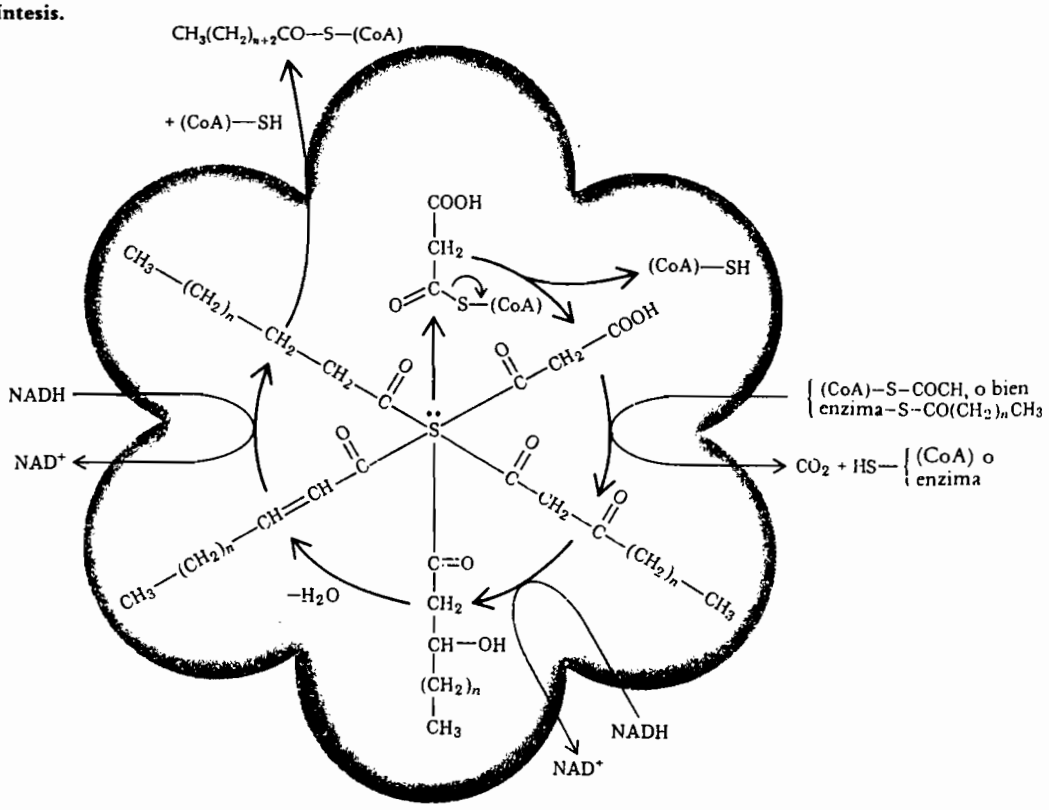
Malonil ACP

produciendo *malonil CoA* (fig. 17-1). Es el malonil CoA quien realmente inicia el proceso biosintético.

La construcción de un ácido graso tiene lugar en presencia de un complejo enzimático sintetasa específico, una molécula clave del cual es la proteína portadora de acilo (ACP*). Esta proteína posee un grupo tiol que ejerce la misma función que el tiol de la coenzima. A. Una vez el grupo malonilo está conectado a la ACP, se inicia una secuencia en la que otro grupo acetilo, también unido a un átomo de azufre del complejo enzimático, es transferido al malonilo con pérdida de CO_2. El CO_2 perdido es la misma molécula que se adicionó originalmente para generar el grupo malonilo. La adición inicial de CO_2 al acetil CoA es sólo un paso catalítico. El producto final, una unidad butirilo, es el fragmento que se adiciona a otro complejo malonilo-ACP cuando se repite el ciclo para formar un grupo hexanoílo, y así sucesivamente. La secuencia de seis pasos requerida para adicionar un fragmento de dos carbonos tiene lugar por entero sobre la enzima sintetasa (fig. 17-2).

FIGURA 17-2

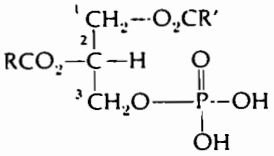
Sintetasa de ácido graso y biosíntesis.



* *Nota de los T.* Del inglés «acyl carrier protein».

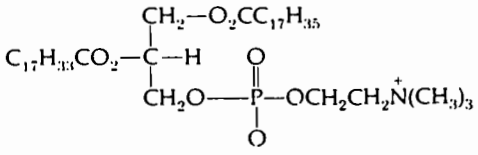
C. Fosfolípidos

Los lípidos que poseen un enlace de éster fosfórico se clasifican como fosfolípidos. El grupo más extenso de fosfolípidos son derivados del glicerol en los que el grupo hidroxilo terminal está esterificado con ácido fosfórico y los restantes grupos hidroxilo están combinados con ácidos grasos. Estos compuestos se conocen como *fosfoglicéridos*. Su estructura fundamental es un ácido fosfatídico. (Por convención, los fosfolípidos se dibujan con la configuración del L-gliceraldehído.)

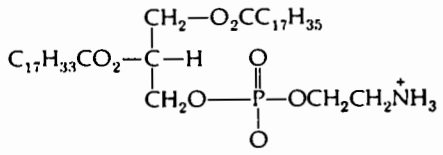


Acido L-fosfatídico

Los ácidos fosfatídicos no sustituidos no son constituyentes importantes de los organismos vivos. No obstante, sus derivados, en los que el grupo fosfato se halla también esterificado con un sustituyente polar, se encuentran en todas las células. Los más importantes son las *lecitinas* (fosfoglicéridos de colina) y las *cefalinas* (fosfoglicéridos de la etanolamina).



Lecitina

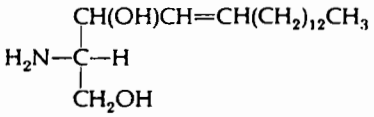


Cefalina

Las lecitinas y cefalinas son tensioactivos biológicos (sec. 8-3C), dado que contienen un extremo polar hidrófilo y un componente hidrófobo (éster de ácido graso). Estos compuestos son constituyentes de las paredes y membranas celulares, donde dan origen a una interfase entre regiones polares y no polares.

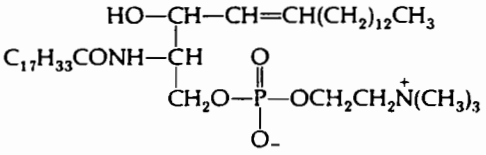
La composición química de los fosfolípidos se determina mediante diversas técnicas hidrolíticas. Una hidrólisis básica suave elimina uno o ambos grupos de ácido graso y el alcohol polar unido al fosfato. De esta manera se ha encontrado que el ácido graso del carbono 1 es generalmente saturado, mientras que el del carbono 2 es insaturado. El monofosfato de glicerol residual es relativamente estable en estas condiciones y puede aislarse. También se han utilizado enzimas específicas para hidrolizar selectivamente los grupos éster.

Los *esfingolípidos* son un tipo de fosfolípidos que no contienen un grupo glicerol, pero que están relacionados con los fosfoglicéridos en estructura y función. La estructura fundamental de esfingolípido es la esfingosina o uno de sus análogos, moléculas en las que el grupo hidroxilo del carbono 2 del glicerol se ha reemplazado por un grupo amino y un átomo terminal está conectado a una cadena hidrocarbonada larga.

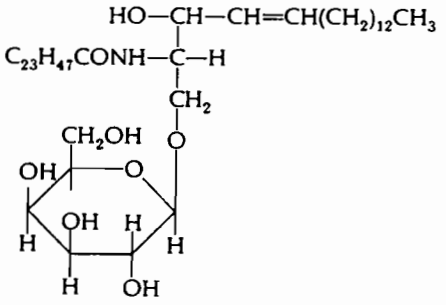


Esfingosina

El grupo amino de los esfingolípidos se halla unido a un ácido graso en forma de una amida. Las *esfingomielinas*, los esfingolípidos más abundantes, están asociadas al tejido nervioso. Son ésteres fosfóricos de la colina o la etanolamina. Los *glicoesfingolípidos* son derivados glicosídicos de esfingosinas, pero no contienen fosfato. La galactosa es la glicona presente en los glicoesfingolípidos que se encuentran en el cerebro.



Esfingomielina



Galactoesfingolípido

17-2 ESTEROIDES

Los esteroides se encuentran entre los productos naturales más importantes. Se hallan ampliamente repartidos en animales y plantas y han sido muy estudiados desde el aislamiento del colesterol a principios del siglo diecinueve. Algunos de los compuestos con actividad biológica más prominentes son esteroides. Entre ellos se encuentran alcoholes esteroides (esteroles), ácidos biliares, hormonas sexuales, hormonas de la corteza adrenal y agliconas cardiacas.

A. Características estructurales

La característica estructural común a todos los esteroides es un sistema anular tetracíclico. Los cuatro anillos se designan mediante las letras *A*, *B*, *C* y *D*.

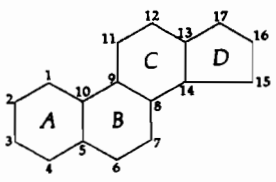
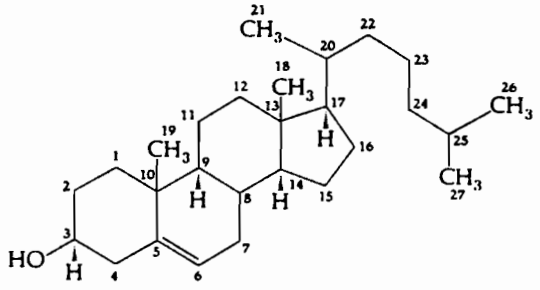
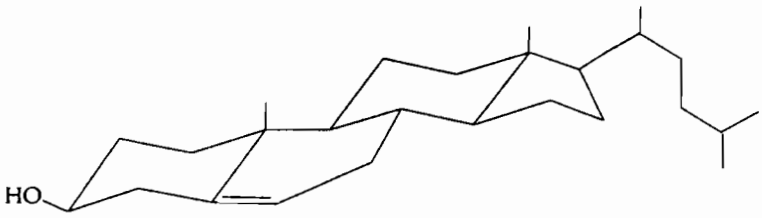


FIGURA 17-3

Representación estructural del colesterol.

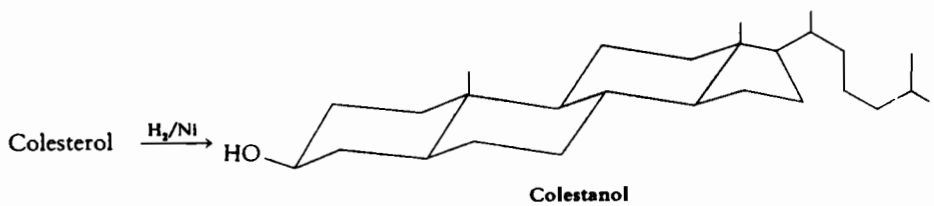




El colesterol (fig. 17-3) es el esteroide más común. Se encuentra en casi todos los tejidos de los animales, en particular en el cerebro y en la médula espinal y en forma de cálculos biliares que se forman en la vesícula biliar. Por término medio, un humano adulto contiene cerca de 250 g de colesterol. El colesterol se encuentra raramente en plantas, si bien esteroles muy similares como el estigmasterol son componentes importantes de plantas.

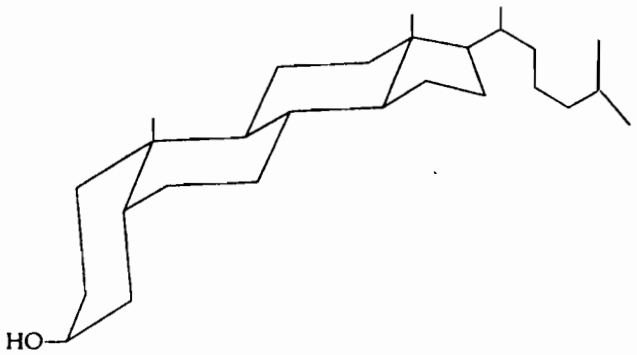
Muchos aspectos de la composición del colesterol y de la estructura común de los esteroides se determinaron durante el siglo diecinueve y en las primeras décadas del siglo veinte. Wieland y Windaus reconocieron las relaciones estructurales entre el colesterol y los ácidos biliares y recibieron el premio Nobel de química en 1927 y 1928, respectivamente, por sus contribuciones a la química de los esteroides. Los datos de difracción de rayos X publicados en 1932 suministraron la información necesaria para deducir correctamente la estructura característica de los esteroides. La estructura del colesterol fue confirmada en 1955 por la elegante síntesis total de Woodward. Este autor recibió el premio Nobel de química en 1965 por sus amplias contribuciones a la síntesis de productos naturales.

El colesterol posee ocho centros quirales, y es, por consiguiente, uno de los 256 (2^8) estereoisómeros posibles. Cuando el doble enlace 5-6 (designado a menudo como Δ^5) se reduce dando origen al *colestanol*, al esqueleto del esteroide se convierte en una colección de anillos ciclohexánicos en una conformación rígida de silla. Todas las uniones anulares del colestanol son trans.



Colestanol

El otro dihidroderivado del colesterol es el *coprostanol*, que posee una unión cis de los anillos *A-B*. (Recordemos la decalina, sec. 4-3*E*.) A causa de la multitud de orientaciones espaciales posibles, los esteroides y sus derivados han jugado un papel muy importante en el desarrollo del análisis conformacional (sec. 4-3). Barton y Hassel recibieron el premio Nobel de química en 1969 por sus contribuciones en este área.



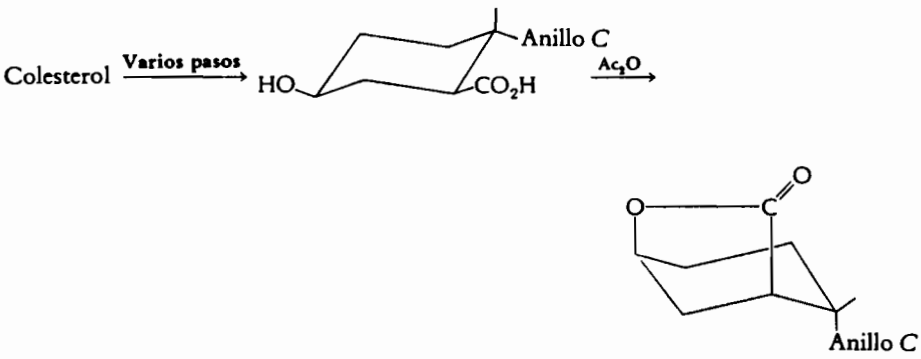
Coprostanol

PROBLEMA 17-5 | **¿Cuántos estereoisómeros de la estructura del colesterol (o del coprostanol) son posibles? Señale todos los centros quirales del colestanol.**

La mayoría de los esteroides poseen la misma configuración absoluta que el colesterol. Los sustituyentes metilo de las posiciones 10 y 13 se denominan a menudo *grupos metilo angulares*. Son un punto de referencia para las designaciones estereoquímicas. Los sustituyentes que se encuentran en el mismo lado que los grupos metilo angulares, es decir, por encima del plano de la estructura del esteroide, se designan como β. Los que se encuentran por debajo del plano del esteroide son α. Tanto el grupo hidroxilo de la posición 3 como la cadena lateral de la posición 17 son sustituyentes β en el colestanol y el coprostanol.

PROBLEMA 17-6 | **El epicoprostanol, el epímero 3α-hidroxi del coprostanol, es el estereoisómero más estable de este par de esteroides. Por contra, el 3β-colestanol es más favorable que su epímero 3α, el epicolestanol. Explique las estabilidades termodinámicas relativas de cada uno de estos pares de epímeros.**

Un método utilizado para determinar la configuración relativa del grupo 3-hidroxi del colesterol y otros esteroides relacionados consistió en la ruptura oxidante cuidadosa del enlace 6-7 del anillo *B*. Cuando el 3-hidroxi fuera β, debería formarse una γ-lactona entre ese grupo y el grupo carboxilo *cis* de la posición 5. Este hecho se observó realmente y fue confirmado por un método sintético independiente. Más aún, cuando se preparó el isómero en el que el hidroxilo y el carboxilo son trans, no pudo conseguirse la formación de la lactona.



PROBLEMA 17-7 **La configuración trans de la unión anular *C–D* del colesterol y otros esteroides relacionados se confirmó por ruptura oxidativa del anillo *C*, que condujo a un ácido 3-alquil-2-metilciclopentano-1,2-dicarboxílico A. Por calefacción vigorosa, este diácido pudo convertirse lentamente en un anhídrido B. El anhídrido se hidrolizó a un diácido epímero C, el cual formó fácilmente el anhídrido B por calefacción suave. Escriba las anteriores reacciones e indique de qué manera la secuencia confirma la unión trans de los anillos *C–D*.**

B. Síntesis y biosíntesis

Vimos en la sección 11-5*B* que el triterpeno escualeno se forma biosintéticamente a partir de terpenoides más pequeños que, a su vez, se originan a partir de unidades de acetato. *El escualeno es el precursor para la biosíntesis de los esteroides.* En una notable secuencia de formaciones de enlaces y migraciones concertadas, catalizadas enzimáticamente, el 2,3-epóxido del escualeno forma el *lanosterol*. El cierre de anillo se ve favorecido por la capacidad del escualeno de adoptar una conformación en la que se cumple el requisito estereoelectrónico para un proceso todo-anti. La conversión enzimática del lanosterol en colesterol requiere la eliminación de tres grupos metilo y la alteración de los dobles enlaces (fig. 17-4).

PROBLEMA 17-8 **El camino biosintético representado en la figura 17-4 se confirmó alimentando animales con acetato (o escualeno) marcado con ^{14}C. Escriba la secuencia e indique las posiciones marcadas con ^{14}C cuando el precursor sea $^{14}CH_3CO_2H$. (ver también la figura 11-2).**

La síntesis de esteroides ha suministrado un área muy fértil para el desarrollo de métodos sintéticos. Deben construirse anillos, introducir grupos funcionales y alcanzar las configuraciones apropiadas. En algunos casos, las síntesis de laboratorio se han llevado a cabo mediante procesos que recuerdan el camino biosintético. Por ejemplo, un acetal cíclico análogo al escualeno fue el precursor para la formación de un esqueleto semejante al de los esteroides que contenía cuatro anillos de seis miembros. El cloruro estánnico, actuando como catalizador tipo ácido de Lewis, inició la ciclación. Las restricciones estereoelectrónicas durante la

FIGURA 17–4. Biosíntesis del colesterol a partir del escualeno.

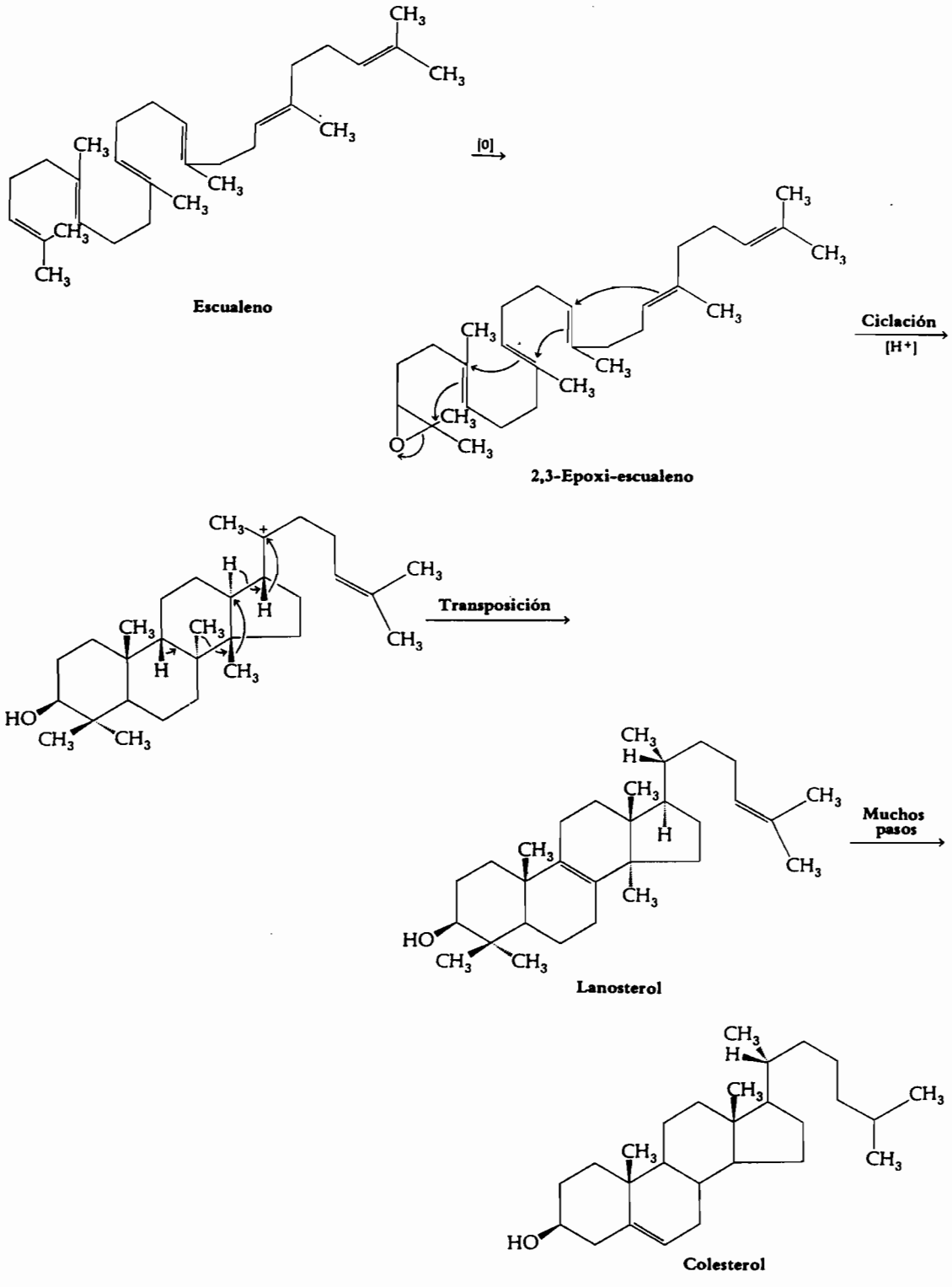
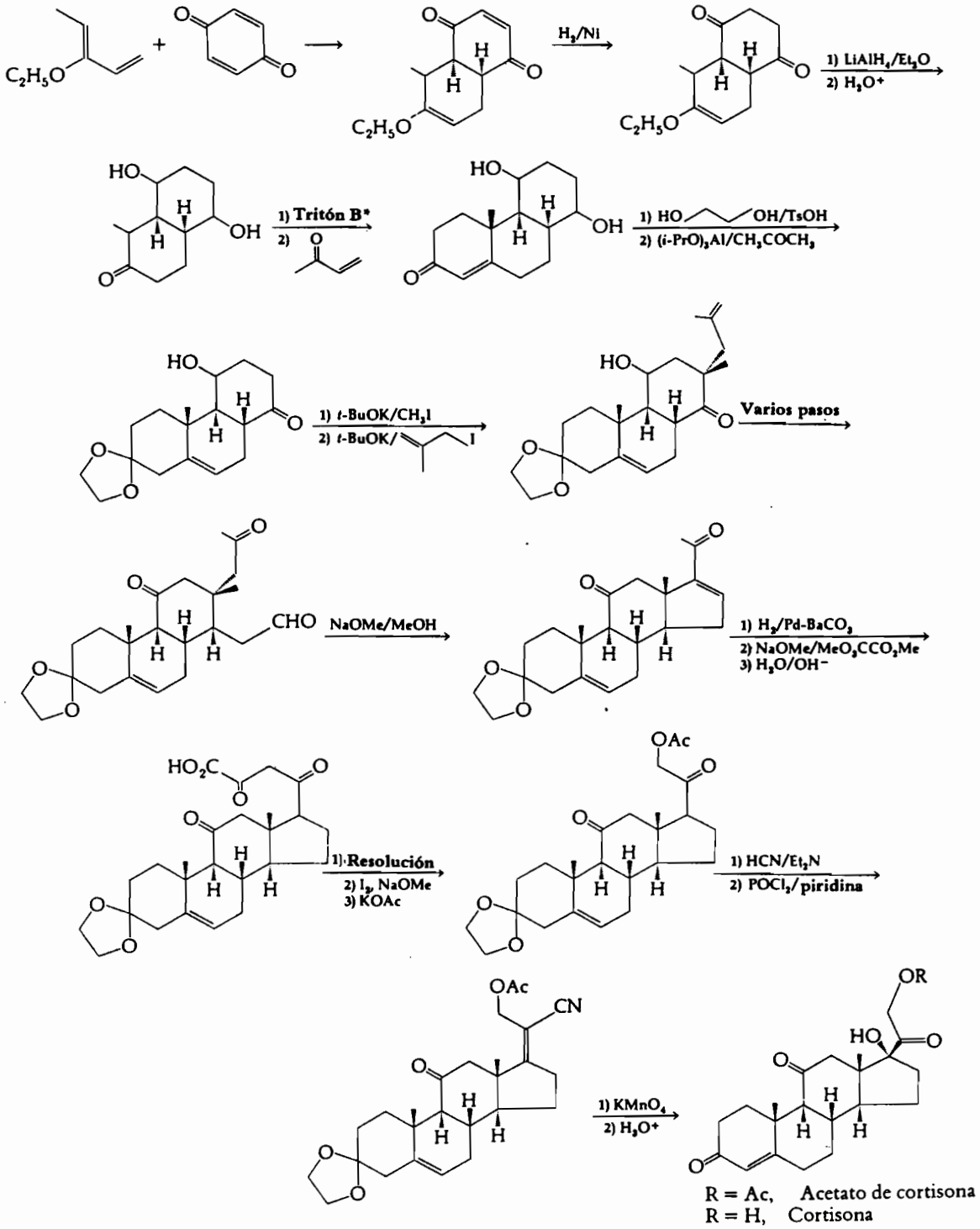
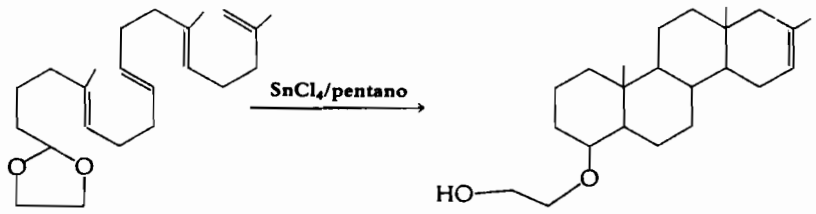


FIGURA 17-5. Síntesis de la cortisona.



* Tritón B es un nombre común de la base hidróxido de *N,N,N*-trimetilbencilamonio, utilizada en síntesis.

formación de los anillos tuvieron como resultado la formación de sólo 2 de los 128 estereoisómeros posibles.



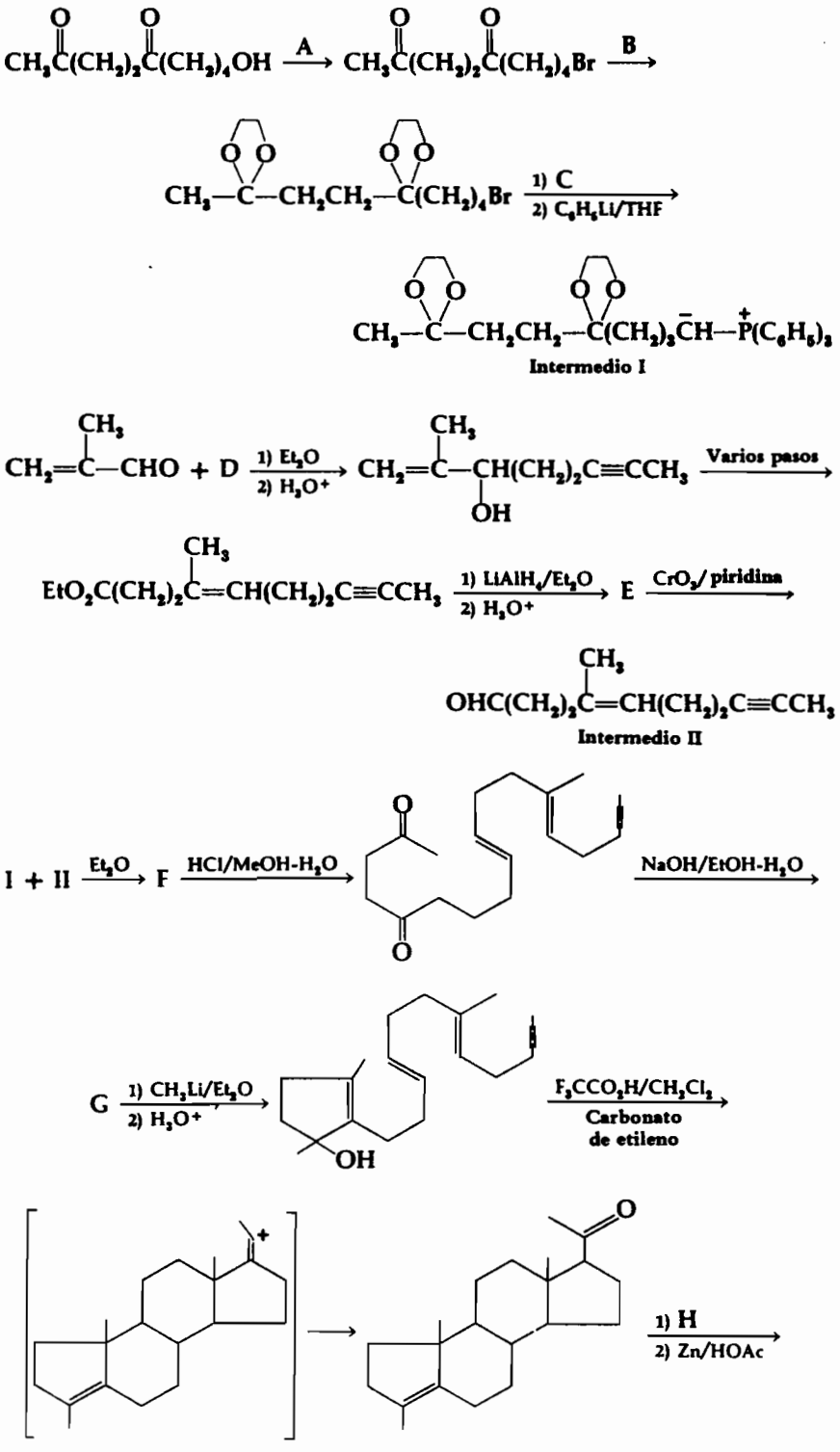
Un gran número de síntesis de esteroides han implicado la formación uno a uno de los componentes anulares. La reacción de Diels-Alder y la anelación de Robinson (sec. 14-2*B*) se encuentran entre los métodos más útiles para la realización de estas síntesis. (Robinson recibió el premio Nobel de química en 1947 por sus extensas contribuciones a la química de los productos naturales.) La construcción del sistema anular del esteroide durante la síntesis total de la cortisona (figura 17-5) resulta ilustrativa.

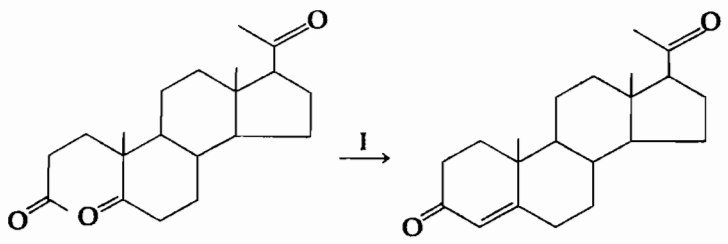
La reacción de Diels-Alder entre la *p*-benzoquinona y el 3-etoxi-1,3-pentadieno aportó los anillos *B*−*C*. La hidrogenación selectiva con níquel Raney de uno de los dobles enlaces, seguida de reducción con hidruro de los grupos carbonilo e hidrólisis del éter de enol, condujo a una nueva cetona, sobre la que pudo llevarse a término una anelación. El grupo carbonilo del anillo *A* formado así se protegió en forma de un cetal cíclico, y entonces, por oxidación suave, se convirtió un grupo hidroxilo en un nuevo carbonilo. La secuencia de dos pasos transcurrió con isomerización del doble enlace 4-5 y con epimerización en C-8, dando la unión trans de los anillos *B*−*C* requerida. Este compuesto fue un importante intermedio en la síntesis de hormonas corticales, habiéndose utilizado también en la síntesis de otros esteroides.

El anillo *D* se incorporó utilizando una secuencia de reacciones que resultaron altamente estereoselectivas y que no afectaron al grupo protector acetálico sensible a los ácidos. Dos alquilaciones sucesivas en C-13 suministraron el grupo metilo angular y componentes de la cadena lateral que en definitiva debe estar presente como sustituyente del anillo *D*. Una adición de Grignard sobre C-14, juntamente con una serie de pasos de oxidación y reducción, condujo a un cetoaldehído, el cual, mediante una reacción aldólica intramolecular, cerró el anillo *D*.

La reducción selectiva del doble enlace 16-17 y la posterior condensación de Claisen con oxalato de dimetilo seguida de hidrólisis condujo a un ácido carboxílico que se utilizó para la resolución de los estereoisómeros con estricnina. La regeneración del compuesto resuelto en forma de una acetoxicetona, seguida de adición de HCN y deshidratación, dio un nitrilo insaturado que se hidroxiló selectivamente. Una hidrólisis final eliminó el grupo ciano y el grupo protector acetálico dando acetato de cortisona y, en último término, cortisona.

PROBLEMA 17-9 **Se ha representado a continuación una de las síntesis totales de la progesterona. La secuencia ilustra el reciente desarrollo por parte de Johnson de métodos que cierran los anillos de una estructura de esteroide en un único paso, mimetizando los procesos biosintéticos. Rellene con las estructuras de los intermedios o reactivos que faltan los puntos indicados mediante letras.**


A
B
1) C
2) C_6H_5Li/THF
Intermedio I
D
1) Et_2O
2) H_3O^+
Varios pasos
1) $LiAlH_4/Et_2O$
2) H_3O^+
E
CrO_3/piridina
Intermedio II
I + II
Et_2O
F
HCl/MeOH-H_2O
NaOH/EtOH-H_2O
G
1) CH_3Li/Et_2O
2) H_3O^+
F_3CCO_2H/CH_2Cl_2
Carbonato de etileno
1) H
2) Zn/HOAc

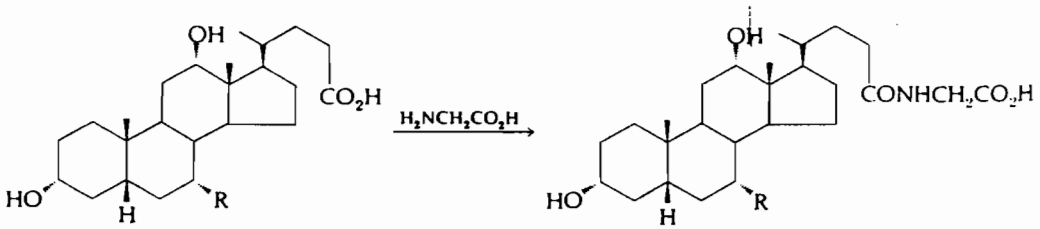


Progesterona

C. Hormonas esteroides

Los esteroides controlan un cierto número de funciones corporales. La mayoría de hormonas esteroides se hallan altamente especializadas en sus funciones biológicas y no conducen a efectos metabólicos generales. El colesterol es sintetizado por los animales y es el precursor de muchos otros esteroides importantes. Los humanos producen a menudo más colesterol del que necesitan. El exceso puede ser excretado o mantenido en el cuerpo en forma de los molestos cálculos biliares o como depósitos en las arterias, en las que causan arteriosclerosis.

La *bilis* es una mezcla de amidas esteroidales derivadas del colesterol. Es un *agente emulsionante* que, en forma de sales sódicas, ayuda a la absorción de las grasas y otros lípidos durante la digestión. Se produce en el hígado a partir de los *ácidos biliares* y de los aminoácidos glicina y taurina ($H_2NCH_2CH_2SO_3H$). La existencia de una relación entre el colesterol y los ácidos biliares fue una observación importante durante la elucidación estructural inicial de estos esteroides. Los ácidos cólico y desoxicólico, los ácidos biliares más abundantes, poseen una unión anular $A-B$ cis. Sus amidas con la glicina son, respectivamente, los ácidos glicocólico y desoxiglicocólico.



Acido cólico
Acido desoxicólico

(R = OH)
(R = H)

Acido glicocólico
Acido desoxiglicocólico

PROBLEMA 17-10

a Justifique la observación de que la acetilación del grupo hidroxilo en C-3 del ácido cólico es más rápida que la de los hidroxilos en C-7 y C-12.

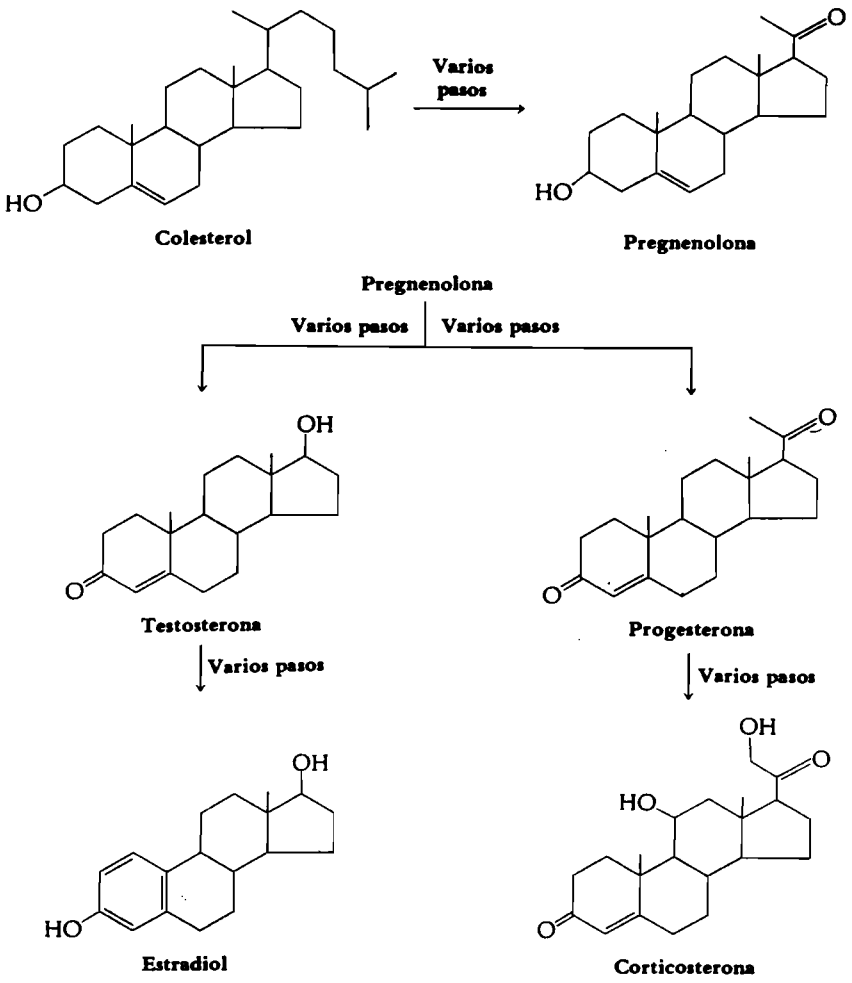
b La eliminación de agua a partir del ácido cólico produce un doble enlace en 6-7 que puede romperse por oxidación a un diácido. ¿Formará fácilmente una γ-lactona con el grupo hidroxilo en C-3 el ácido carboxílico en C-5 obtenido así?

Las hormonas sexuales son generadas por las gónadas (ovarios y testículos) y posteriormente liberadas al torrente sanguíneo en cantidades minúsculas. Estas

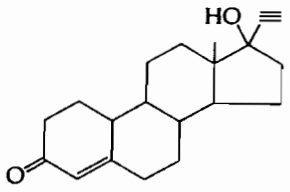
hormonas esteroides son responsables del desarrollo de características sexuales secundarias en los mamíferos. Los *estrógenos* son las hormonas femeninas y los *andrógenos* las hormonas masculinas. Ambas son producidas, junto con los corticoides adrenales (ACTH), a partir del colesterol (fig. 17-6). Resulta interesante que el estradiol, la principal hormona sexual femenina, derive de la testosterona, la principal hormona sexual masculina.

FIGURA 17-6

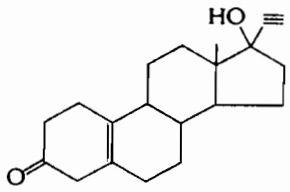
Biosíntesis de hormonas sexuales y corticoides.



La progesterona, otra hormona sexual, suprime la ovulación en la hembra y, por consiguiente, inhibe la concepción. La observación de esta función ha llevado a la producción de agentes anticonceptivos y a su consiguiente impacto sobre la población mundial. Dado que la progesterona no es adecuada para la ingestión oral por los humanos, se emplean actualmente análogos sintéticos y algunos derivados de estrógenos.

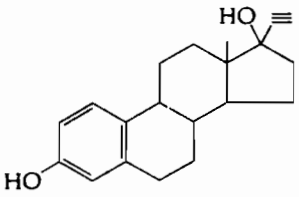


Noretindrona

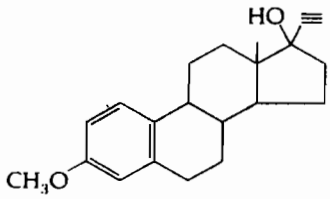


Noretinodrel

Progesteronas sintéticas



Estranol

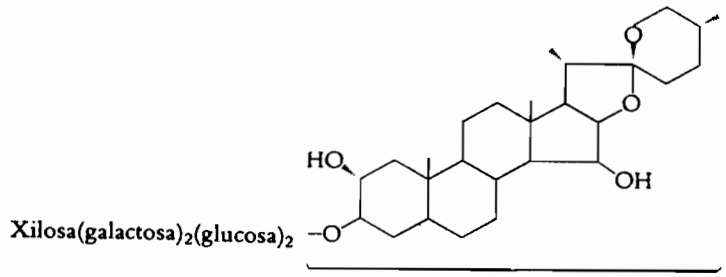


Mestranol

Estrógenos sintéticos

PROBLEMA 17-11 **Sugiera una síntesis de un solo paso para el etinilestradiol (estranol) a partir de la estrona (el 17-cetoderivado del estradiol).**

La *digitonina,* un glicósido esteroidal de la digital, es el más importante de los glicósidos cardiacos. En pequeñas dosis (≈ 0,1 mg/día) constituye un tratamiento efectivo para la insuficiencia cardiaca congestiva. En cantidades mayores es extremadamente tóxico, habiendo sido utilizado como veneno de punta de flecha por nativos sudamericanos. La digitogenina es la aglicona esteroidal conectada a un polisacárido en la digitonina.



Digitogenina

Digitonina

17-3 PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son un grupo de sustancias semejantes a hormonas que se encontraron por primera vez entre los componentes lipídicos de fluidos seminales. Su nombre derivó de la errónea creencia de que estos materiales podían provenir de la próstata. Se sabe actualmente que las prostaglandinas se encuentran, y

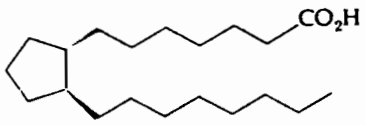
aparentemente son producidas, en casi todas las partes de los animales, tanto machos como hembras.

El descubrimiento de las prostaglandinas se originó de la observación de que los lípidos extraídos de los fluidos seminales poseen un notable efecto sobre el tejido uterino. El músculo se contrae o se relaja, dependiendo del estado de fertilidad de la hembra. El papel de las prostaglandinas en la fertilidad, parto y aborto es actualmente un área de investigación farmacológica muy activa.

Las prostaglandinas, si bien son producidas por el organismo en cantidades minúsculas, se han relacionado con un elevado número de acciones fisiológicas. Además de su papel en la reproducción animal, las prostaglandinas afectan la presión sanguínea: algunas la aumentan y otras la rebajan. Actualmente, se está prestando un gran interés a la participación de las prostaglandinas en la inflamación de tejidos y el dolor asociado, así como su papel en el aumento de la temperatura corporal (fiebre). Una teoría actual es la de que la aspirina (ácido acetilsalicílico), el medicamento más utilizado como antitérmico y antiinflamatorio, puede inhibir la formación de prostaglandinas.

A. Características estructurales

La estructura base de las prostaglandinas naturales es un compuesto C_{20}, el ácido prostanoico.



Acido prostanoico

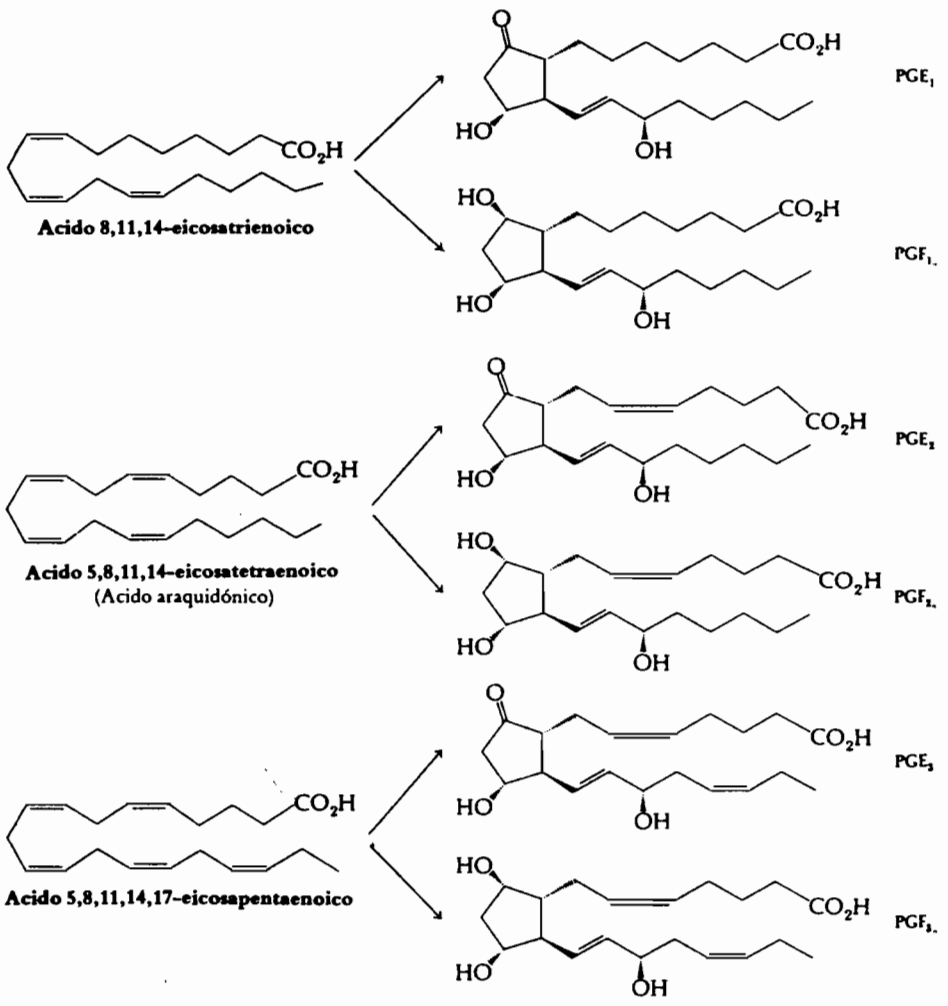
Las prostaglandinas son en realidad ácidos prostanoicos insaturados que a menudo se clasifican como derivados de ácidos grasos. El punto primario de síntesis de prostaglandinas parece ser la membrana celular, en la que los fosfolípidos aportan los ácidos grasos precursores requeridos. El ácido *linolénico* es uno de los pocos *ácidos grasos esenciales* (requerido en la dieta, dado que no es producido en el organismo), creyéndose actualmente que es necesario para la formación de las prostaglandinas. El *ácido araquidónico*, derivado del ácido linolénico, es el precursor de un importante grupo de prostaglandinas.

La figura 17-7 muestra la relación estructural entre los ácidos grasos y las prostaglandinas E y F. Las prostaglandinas E (designadas como PGE) poseen estructuras de hidroxiciclopentanona, mientras que las prostaglandinas F (designadas como PGF) son ciclopentanodioles. El subíndice indica el número de dobles enlaces en las cadenas laterales, y α o β, la estereoquímica.

PROBLEMA 17-12 | **La reducción por borohidruro sódico de la PGE_1 dio $PGF_{1\alpha}$ y un material no obtenido de fuentes biológicas, la $PGF_{1\beta}$. Sugiera una estructura para la $PGF_{1\beta}$.**

FIGURA 17-7

Algunas prostaglandinas y sus precursores biogenéticos.



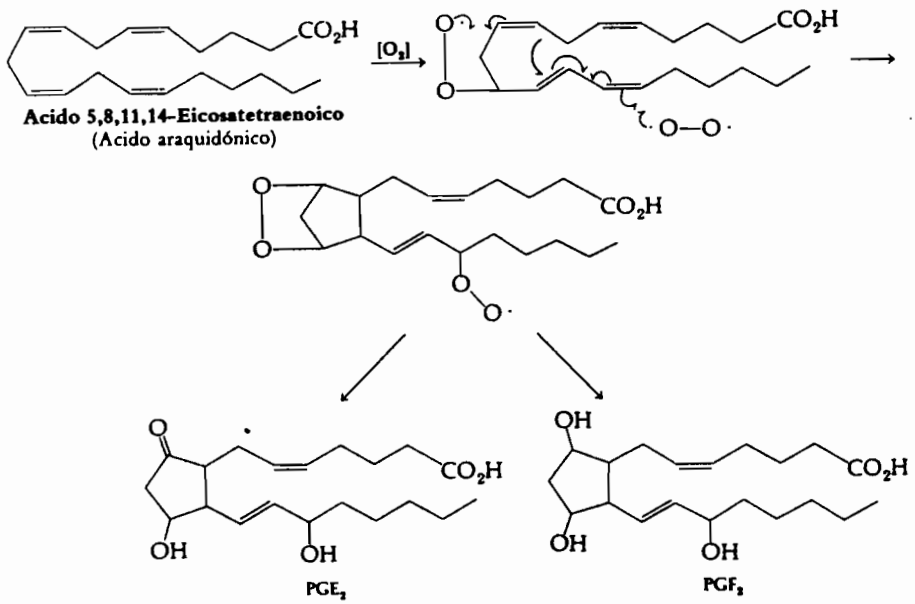
B. Síntesis y biosíntesis

La biosíntesis de las prostaglandinas se lleva a término mediante la oxidación enzimática (enzimas oxigenasas) del ácido graso precursor. Cuando se lleva a cabo la reacción en medio acuoso, en una atmósfera de oxígeno marcado, los tres átomos de oxígeno del producto están marcados. Se ha postulado un mecanismo de reacción biosintético (fig. 17-8) que implica intermedios tipo radicales libres (cap. 18). Mediante el mismo mecanismo general se obtienen tanto los anillos ciclopentánicos oxidados como los reducidos.

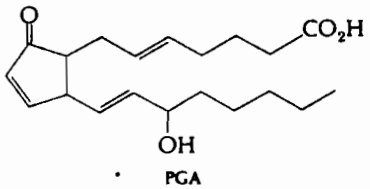
Las escasísimas cantidades de material asequibles a partir de animales han

FIGURA 17-9.

Una síntesis total de PGE_1.



constituido una severa limitación en el estudio de las prostaglandinas. Para obtener la primera información estructural se utilizaron métodos microanalíticos muy ingeniosos. La síntesis independiente fue el paso final para la confirmación de las asignaciones estructurales y las designaciones configuracionales. Se ha encontrado recientemente que determinados tipos de coral oceánico contienen hasta un 1,5 por 100 de una prostaglandina A, un intermedio muy valioso para la preparación de otras estructuras deseadas.



PGA

En la década de los años 70 se publicaron muchas síntesis totales de prostaglandinas de gran elegancia. Tal como sucede en las preparaciones de muchos productos naturales, las estrategias estereoquímicas son a menudo críticas de cara a alcanzar el producto deseado. En la mayoría de ejemplos es precisa una resolución óptica a lo largo del esquema sintético. Una síntesis reciente de la PGE_1 utilizaba el carbohidrato ópticamente activo D-gliceraldehído (en forma de su derivado isopropilidénico, sec. 15-2*F*) para aportar y controlar la quiralidad durante la síntesis (fig. 17-9).

La secuencia comenzaba con la adición de la sal de litio del oleato de metilo al derivado isopropilidénico **A**. El oleato de metilo es un compuesto de cadena larga fácilmente asequible en el que el doble enlace se encuentra en una posición adecuada para una posterior oxidación hasta el grupo carboxilo del producto

FIGURA 17-9

Síntesis total de PGE_1.

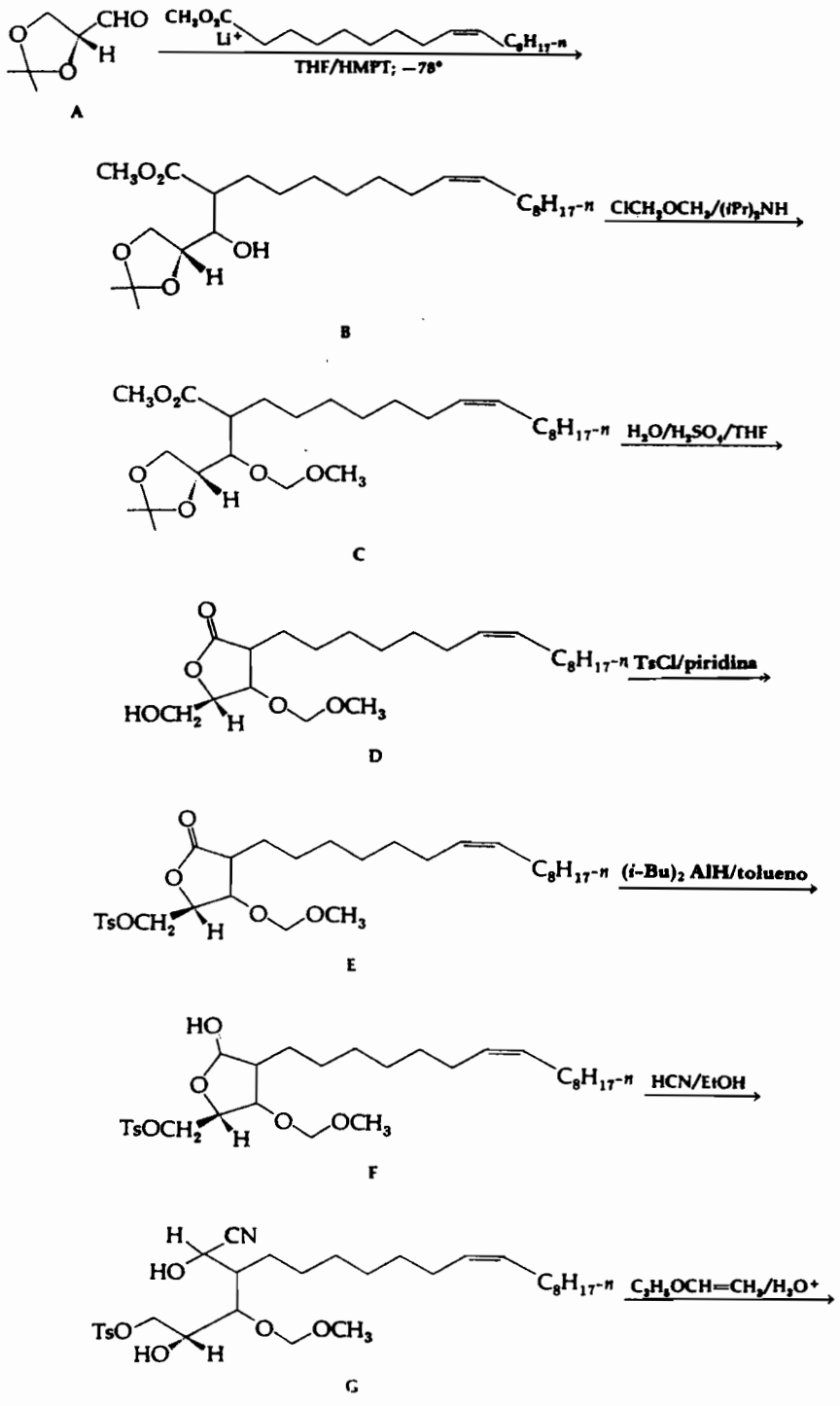
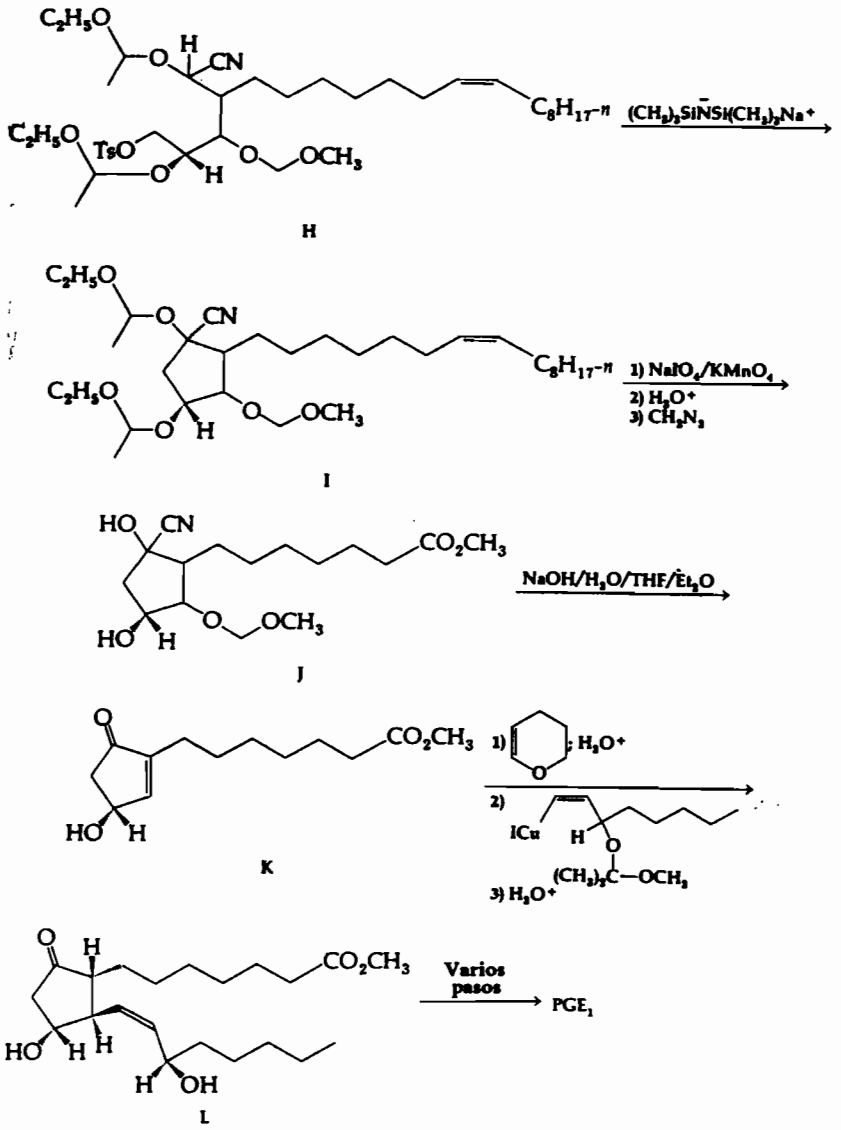


FIGURA 17-9 (continuación)



final. El grupo hidroxilo recién formado de **B** se protegió en forma de acetal de formaldehído **C**. Este derivado es suficientemente estable para sobrevivir las condiciones ácidas de algunos de los pasos siguientes.

Se hidrolizan con ácido diluido el cetal isopropilidénico y los grupos éster, formándose la γ-lactona **D**. La formación del tosilato **E** seguida de reducción dio el hemiacetal cíclico **F**. Obsérvese que el hidruro de diisobutil aluminio, muy voluminoso, reduce selectivamente la lactona dejando inalterado el tosilato. El hemiacetal se abrió en presencia de HCN dando la cianhidrina **G**. Esta cianhidrina actúa protegiendo el grupo carbonilo del producto final.

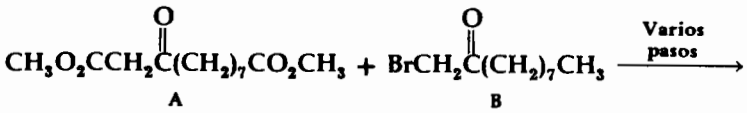
La ciclación al anillo de ciclopentano se consiguió protegiendo primero los grupos hidroxilo en forma de acetales del acetaldehído **H** y tratando después el derivado con la sal sódica del hexametildisilazano (una base). El grupo ciano aumenta la acidez del hidrógeno adyacente, de manera que se forma un carbanión que desplaza el tosilato dando **I**.

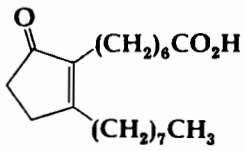
La oxidación del doble enlace seguida de hidrólisis y esterificación dio el éster de la cianhidrina **J**. Un tratamiento con base diluida provocó la eliminación de HCN y del sistema de éter metoximetílico (el acetal del formaldehído que actuaba como grupo protector). El anillo de prostaglandina E se obtuvo con la configuración absoluta correcta y con la cadena lateral requerida adyacente al grupo carbonilo **K**.

La adición al anillo de la segunda cadena lateral transcurre de manera estereoespecífica. La inducción asimétrica por parte del centro quiral del gliceraldehído original controla la configuración del aducto. Se protegió el grupo hidroxilo de **K** en forma de éter tetrahidropiranílico, añadiéndose después un reactivo organocúprico mediante una adición conjugada sobre el sistema α,β-insaturado del carbonilo cetónico. La hidrólisis de los grupos protectores condujo a un producto con un doble enlace de configuración *Z*. La isomerización de **L** a la configuración de la PGE_1 se llevó a cabo mediante otra secuencia, completándose la síntesis total.

PROBLEMA 17-13

La primera síntesis del esqueleto carbonado de las prostaglandinas fue llevada a cabo por Samuelson y Stollberg en 1963. Partiendo de *A* y *B* se llegó al análogo de prostaglandina *C*. Sugiera una secuencia sintética para esta transformación.

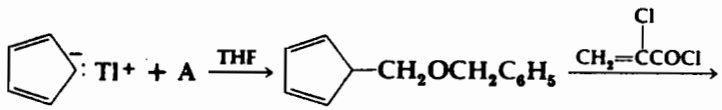


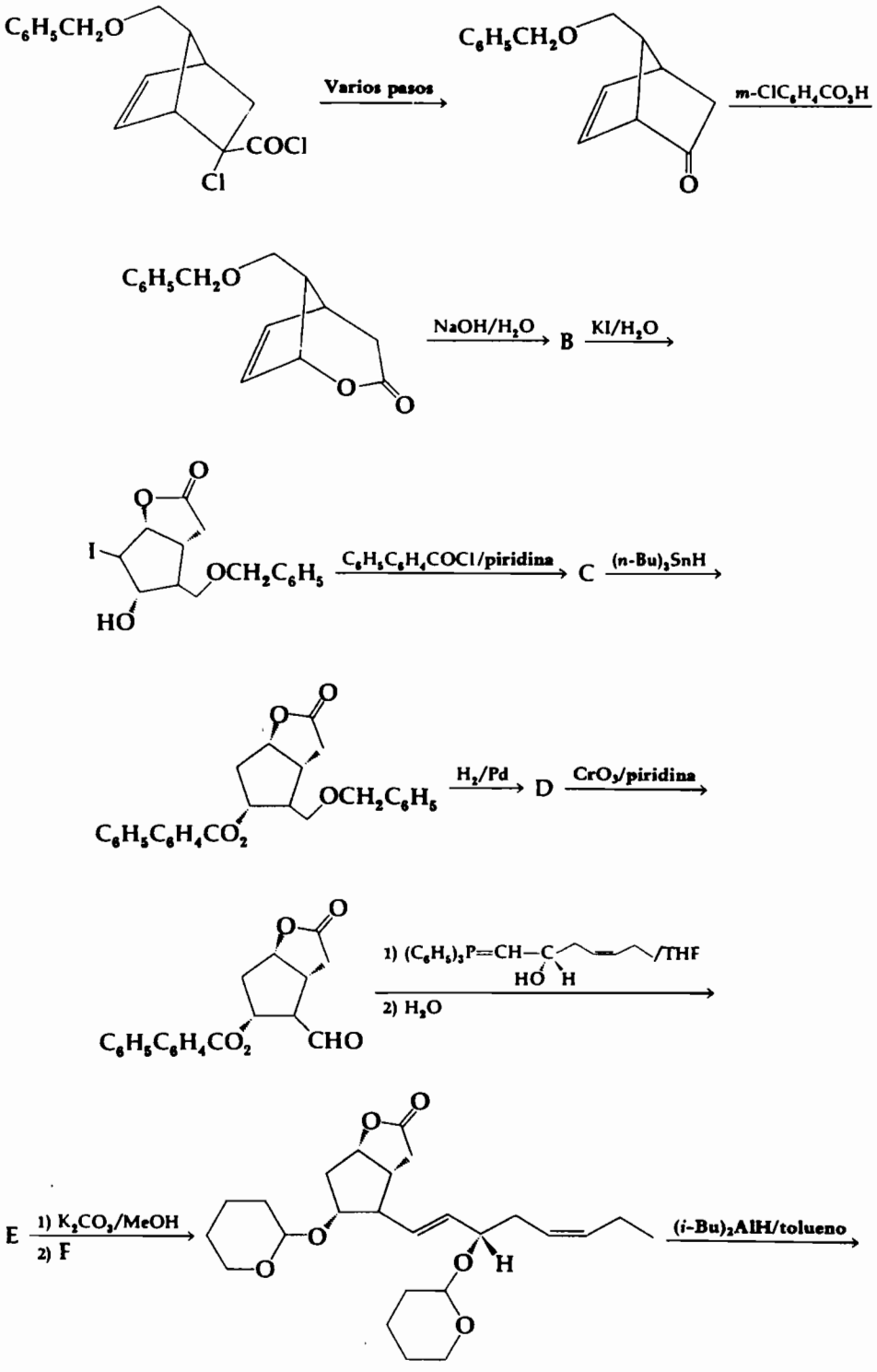


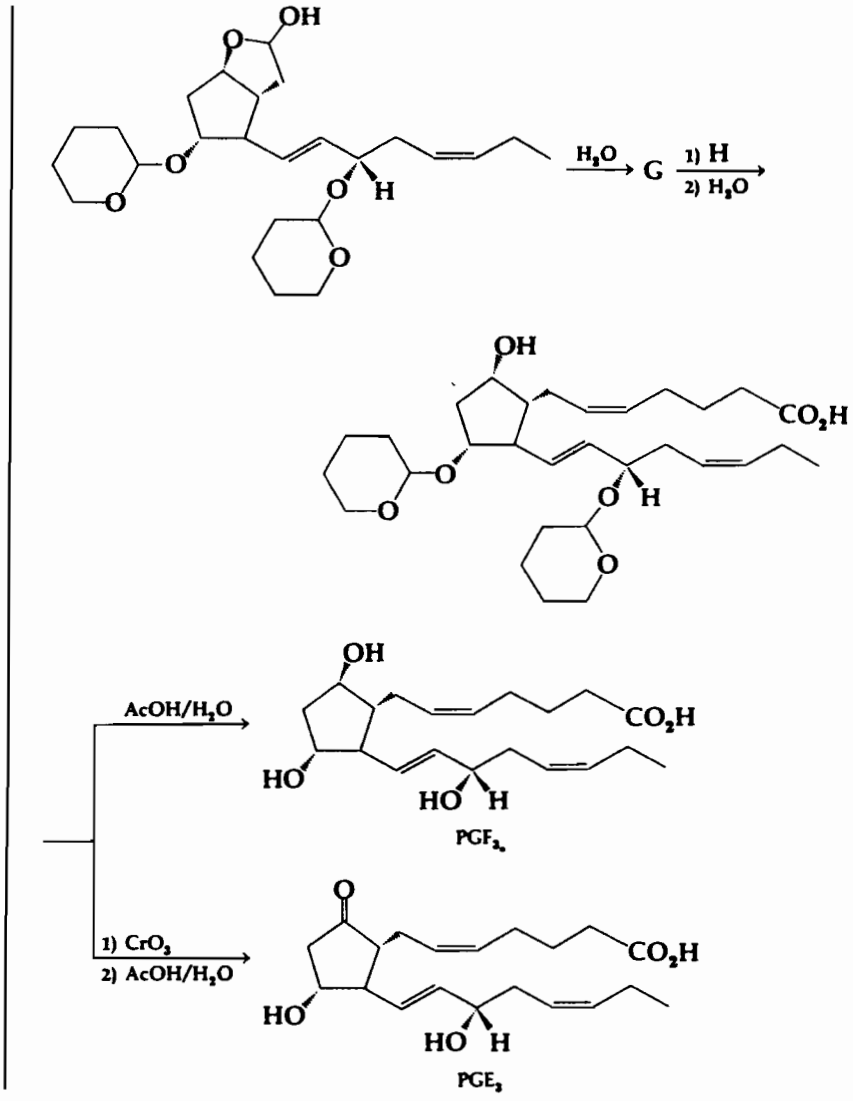
C

PROBLEMA 17-14

Corey y colaboradores han llevado a cabo la síntesis de todas las prostaglandinas naturales. En sus síntesis de la PGE_3 y la $PGF_{3\alpha}$ indicadas a continuación, faltan determinados intermedios y reactivos que se han indicado mediante letras. Indique sus estructuras.




C6H5CH2O
COCl
Cl
Varios pasos
C6H5CH2O
O
m-ClC6H4CO3H
C6H5CH2O
O
O
NaOH/H2O
B
KI/H2O
O
O
I
OCH2C6H5
HO
C6H5C6H4COCl/piridina
C
(n-Bu)3SnH
O
O
OCH2C6H5
C6H5C6H4CO2
H2/Pd
D
CrO3/piridina
O
O
C6H5C6H4CO2
CHO
1) (C6H5)3P=CH—C
HO H
/THF
2) H2O
E
1) K2CO3/MeOH
2) F
O
O
O
O
O
H
(i-Bu)2AlH/tolueno



17-4 FEROMONAS

Las feromonas son compuestos que, al ser segregadas por un organismo, provocan una respuesta específica en otro miembro de la misma especie, es decir, las feromonas son sustancias de *comunicación intraespecie*. Existen pruebas de que todos los animales utilizan feromonas de esta manera en un cierto grado. Se ha prestado la máxima atención hacia los materiales secretados por insectos, en concreto hacia las feromonas sexuales.

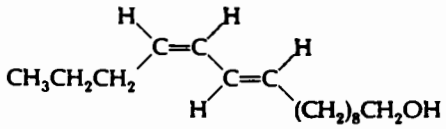
La potencia de muchos atrayentes sexuales de insectos se encuentra entre los ejemplos más espectaculares de actividad biológica. La feromona secretada por una polilla «lagarta» hembra puede atraer a machos de la misma especie situados

en un radio de un kilómetro. Más aún, basta cerca de 1×10^{-9} g de esta sustancia para provocar tal respuesta. Entre ciertos insectos, ¡bastan 30 moléculas de feromona para atraer a otro miembro de la especie!

Las feromonas intervienen en muchas acciones de los insectos. Ciertas feromonas comunican alarma o peligro; otras se utilizan para marcar una senda hacia los alimentos. La posibilidad de que feromonas producidas sintéticamente puedan constituir un método de atracción y control de plagas de insectos puede tener consecuencias muy importantes de cara a la producción agrícola mundial.

A. Estructura y origen

La labor de estudiar las feromonas se ve complicada por las minúsculas cantidades de material asequibles a partir de cada insecto. Uno de los primeros atrayentes sexuales identificados fue el de la mariposa del gusano de seda. Se utilizó medio millón de mariposas hembras vírgenes para obtener cerca de 20 mg de la sustancia activa, la cual fue identificada como *(E)*-10-*(Z)*-12-hexadecadien-1-ol (llamado comúnmente *bombicol*).



Atrayente sexual de la mariposa del gusano de seda
Bombicol

La confirmación de que una estructura química particular es biológicamente activa depende de una prueba final utilizando el insecto vivo. En algunos casos se han efectuado asignaciones estructurales erróneas a causa de que la respuesta del insecto era debida en realidad a una impureza presente a nivel de traza en el material aislado o sintetizado. Existen también pruebas de que ciertos insectos responden a una mezcla de dos componentes (un efecto sinérgico), pero no son afectados por ninguno de los dos materiales por separado. En la figura 17-10 se muestran las estructuras de algunas feromonas atrayentes sexuales de insectos.

No debería ser sorprendente encontrar que clases similares de insectos utilizan feromonas de estructuras químicas similares. Un cierto número de plagas de insectos agrícolas, conocidos como «taladradores» del maíz, responden a un atrayente sexual que ha sido identificado como el acetato de 11-tetradecenilo. No obstante, cada especie particular de este grupo responde a una mezcla diferente de los isómeros *E* y *Z* (fig. 17-11). Esto parece razonable, dado que la reproducción de cada especie es muy específica.

Si bien el origen biosintético de las feromonas no está aún claro, parece existir una similitud estructural entre los terpenos de las plantas (sec. 11-5) y los atrayentes sexuales. Algunas feromonas de insectos son terpenos o se parecen íntimamente a éstos. Por ejemplo, los excrementos del macho del escarabajo de la corteza de pino contienen tres terpenos que atraen a los insectos, tanto machos como hembras, a su fuente de alimento. El geraniol y el citral atraen a las abejas hacia el néctar de las flores. Las abejas proporcionan además el método de

FIGURA 17-10

Algunas feromonas atrayentes sexuales de insectos.

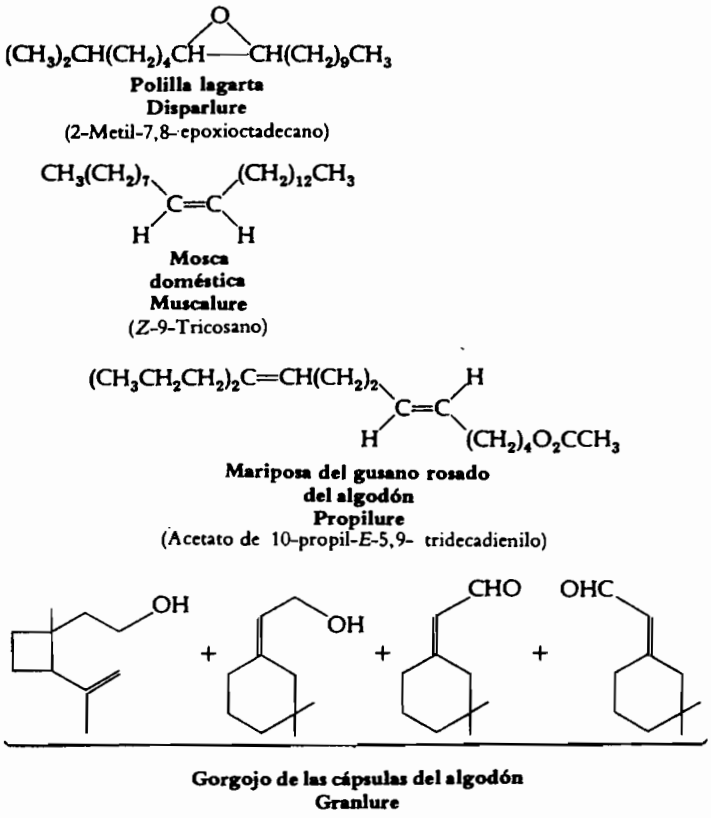
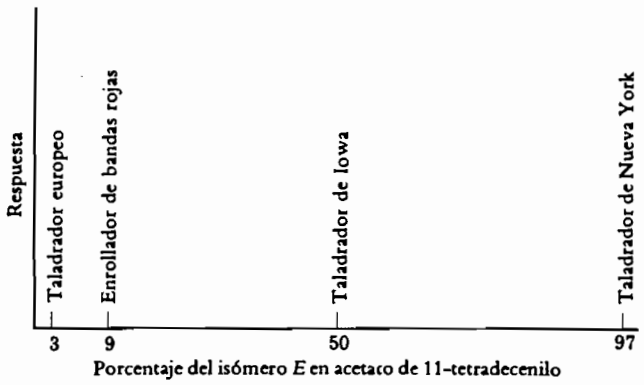
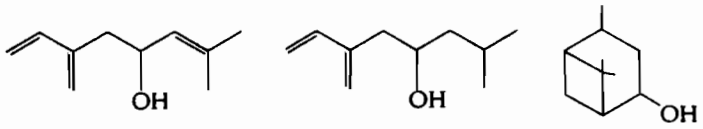


FIGURA 17-11

Especificidad de algunas especies en su respuesta a una mezcla de estereoisómeros.



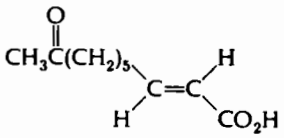
polinización y reproducción de las plantas que florecen. ¿Podrían ser consecuencia de una cierta secuencia evolutiva las semejanzas estructurales entre los compuestos hallados en *ambas especies*?



Atrayentes del escarabajo de la corteza de pino

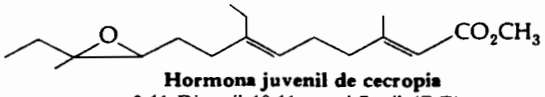
Algunos compuestos excretados por plantas repelen los insectos y por consiguiente actúan protegiendo las plantas. La nicotina (prob. 10-71), un componente de las plantas del tabaco, es un poderoso insecticida. Antes de la introducción de los insecticidas sintéticos, se utilizó ampliamente la nicotina para proteger plantas ornamentales contra los áfidos y otras plagas similares.

La *sustancia de la abeja reina,* uno de los muchos materiales excretados por la reina de las abejas de la miel, es el ácido *(E)*-9-oxo-2-decenoico. Este compuesto actúa como feromona y como hormona. Es la sustancia que atrae a las abejas obreras hacia la reina durante la formación del enjambre. En la colmena, las abejas obreras ingieren el material, con lo que se inhibe el desarrollo de sus ovarios, de manera que sólo la abeja reina puede poner huevos.



Sustancia de la abeja reina
(Acido *E*-9-oxo-2-decenoico)

Las *hormonas juveniles* son similares a las feromonas, pero no parecen intervenir en la comunicación entre la especie. Son, no obstante, críticas en los estadios de desarrollo de un insecto: huevo, larva, pupa y adulto. La hormona juvenil está presente durante los estadios de larva y pupa, pero debe estar ausente para que se desarrolle un adulto. El sesquiterpeno farnesol (sec. 11-5) posee una débil actividad como hormona juvenil. La primera hormona juvenil caracterizada se obtuvo de las larvas de cecropia, poniéndose de manifiesto su relación estructural con el farnesol.

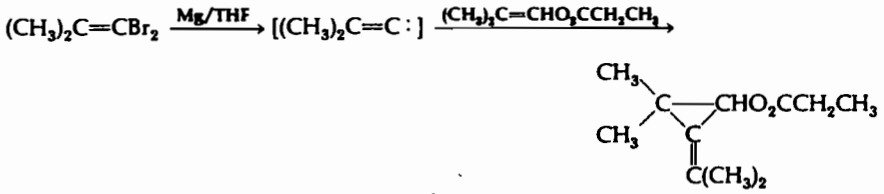


Hormona juvenil de cecropia
3,11-Dimetil-10,11-epoxi-7-etil-*(E,E)*-
2,6-tridecadienoato de metilo

B. Síntesis

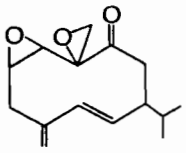
Las estructuras de muchas feromonas de insectos son alcoholes y ésteres olefínicos lineales relativamente simples. No obstante, las cantidades usualmente asequibles a partir de una especie particular son tan pequeñas que la determinación estructural puede ser difícil, incluso con la ayuda de los modernos métodos espectroscópicos. La síntesis mantiene, por tanto, uno de sus papeles tradicionales como comprobación final de la estructura.

Un atrayente sexual de la cucaracha americana suministra un ejemplo de la utilización de la síntesis total para descartar una posible estructura. Los métodos analíticos condujeron a la proposición de que la feromona era el propionato de 3-isopropiliden-2,2,dimetilciclopropilo. No obstante, la síntesis total de este compuesto utilizando una adición de carbenoide para formar el anillo ciclopropánico demostró que el producto *no* atraía las cucarachas.



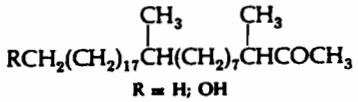
Propionato de 3-isopropiliden-2,2-dimetilciclopropilo

Un trabajo más reciente sobre menos de un miligramo de feromona aislada de 75.000 cucarachas llevó a la proposición de una fórmula estructural muy diferente. Esta estructura fue confirmada por una síntesis total publicada en 1979.



Feromona atrayente sexual de la cucaracha americana

Dos componentes de la feromona sexual de las hembras de una especie de cucaracha alemana han sido identificadas como la 3,11-dimetil-2-nonacosanona y su derivado hidroxilado en 29.



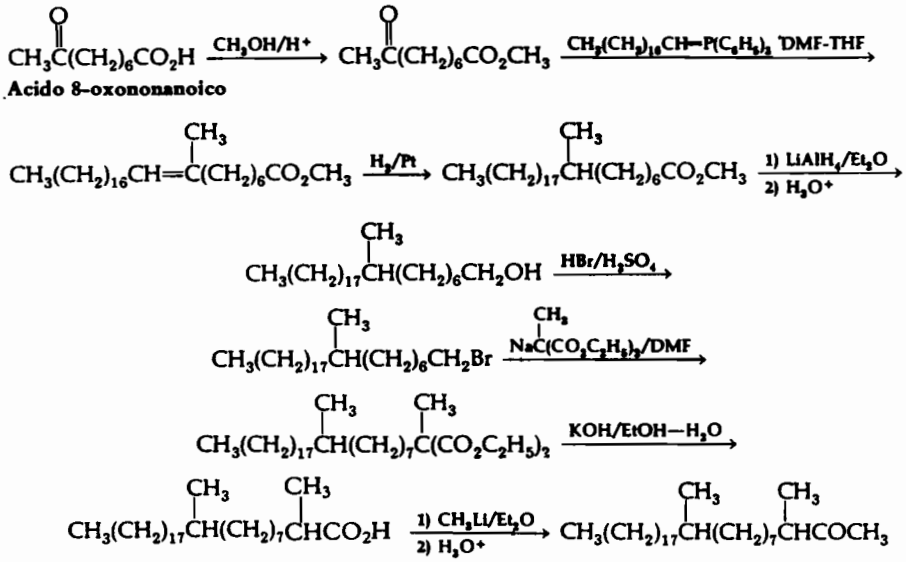
R = H; OH

Cada uno de estos compuestos es biológicamente activo por separado, pero los dos se vuelven relativamente más activos cuando se utilizan juntos. Poseen un efecto sinérgico. Se sintetizaron por caminos diferentes a causa de la necesidad de colocar un grupo hidroxilo en la posición terminal de uno de ellos (figs. 17-12 y 17-13).

En la síntesis de la primera sustancia (fig. 17-12) la cadena principal se construyó mediante una reacción de Wittig entre el 8-oxononanoato de metilo y el iluro de octadeciltrifenilfosfonio. La reducción del doble enlace carbono-carbono y del éster suministró el alcohol saturado que, tras convertirse en un bromuro, se utilizó para alquilar el metilmalonato de dietilo. Por hidrólisis y descarboxilación se obtuvo el correspondiente ácido carboxílico, el cual, por tratamiento con metil-litio, condujo a la metil cetona deseada.

FIGURA 17-12

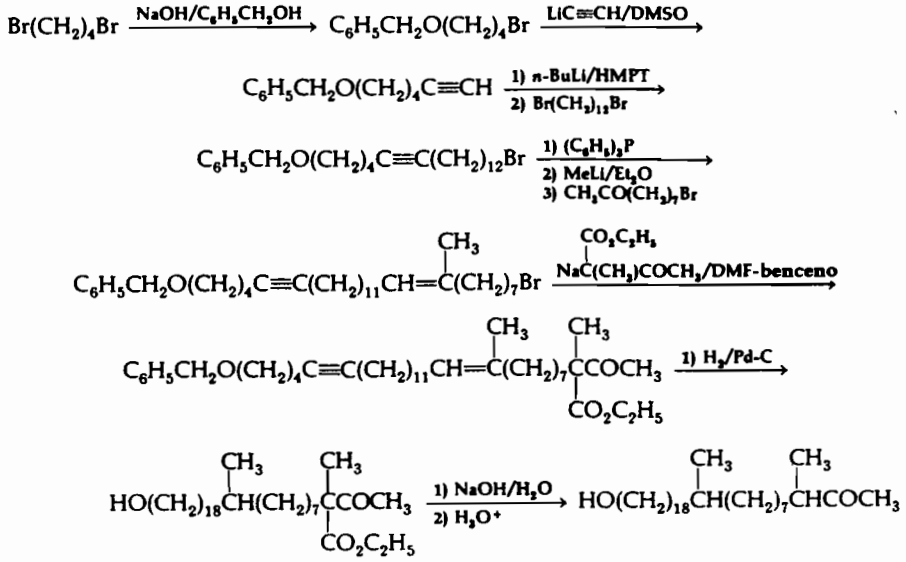
Síntesis total de la 3,11-dimetil-2-nonacosanona.



La síntesis de la segunda sustancia (fig. 17-13) se inició con la formación del éter monobencílico del 1,4-dibromobutano. El éter bencílico es relativamente estable frente a las condiciones de reacción de los pasos que construyen la cadena de 29 átomos de carbono, pero puede reducirse dando el grupo hidroxilo necesario. Se utilizó acetileno para unir el fragmento de cuatro átomos de carbono a una cadena de doce carbonos, y después una reacción de Wittig para extender la

FIGURA 17-13

Síntesis total de la 29-Hidroxi-3,11-dimetil-2-nonacosanona.

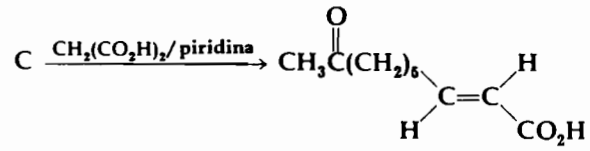


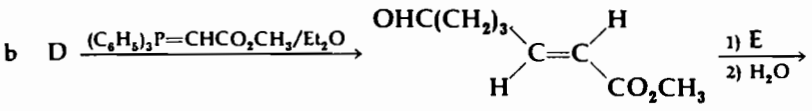
cadena en ocho átomos de carbono, introduciendo al mismo tiempo una de las cadenas laterales metílicas. La alquilación del 2-metilacetilacetato de etilo con el halogenuro así formado completó el esqueleto carbonado del producto deseado. En un solo paso, por hidrogenación catalítica, se redujeron el doble enlace carbono-carbono y el triple enlace carbono-carbono, fragmentándose el éter bencílico. El producto final se obtuvo por hidrólisis y descarboxilación.

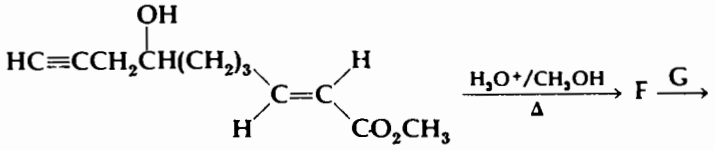
PROBLEMA 17-15

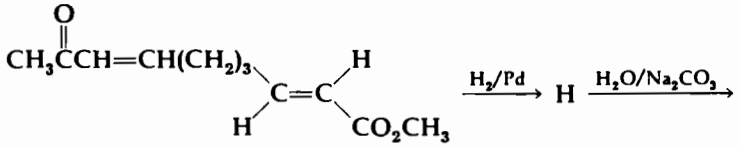
La sustancia de la abeja reina se ha preparado de muchas maneras. Indique las estructuras de los intermedios y reactivos que faltan en cada una de las siguientes síntesis.

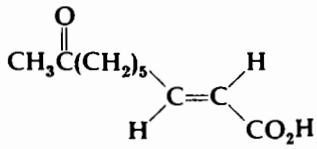
a 



b 

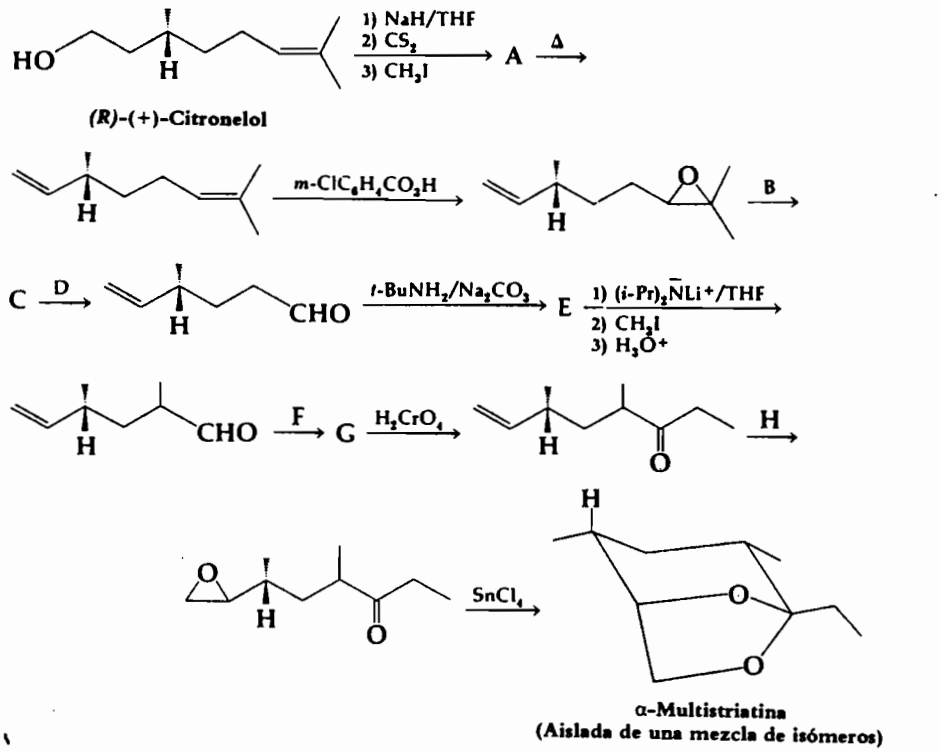






PROBLEMA 17-16

La α-multistriatina es el principal atrayente de un escarabajo de la corteza del olmo europeo. Su estructura incluye un cetal que forma parte de un sistema condensado de un anillo de cinco miembros y uno de seis miembros. A continuación se ha representado una síntesis de la α-multristiatina que parte del terpeno natural citronelol. Indique las estructuras de los intermedios o reactivos que faltan y que se han indicado mediante letras.



17-5 RESUMEN

Los lípidos son los componentes de los seres vivos que pueden extraerse con disolventes apolares. Los lípidos más abundantes son las grasas y aceites, triésteres del glicerol. Estos triglicéridos son ésteres del glicerol con los ácidos grasos, moléculas de cadena larga que normalmente poseen un número par de átomos de carbono. Los fosfolípidos son también triésteres del glicerol, pero uno de los tres restos ácidos es fosfórico en vez de ácido graso.

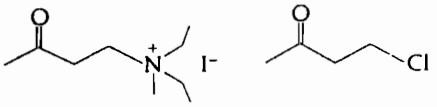
Los esteroides son un grupo de lípidos que poseen una estructura fundamental tetracíclica derivada del escualeno como precursor biogenético. Son hormonas importantes que intervienen en el control de numerosas funciones corporales. El colesterol, el esteroide animal más abundante, es el precursor de la mayoría de otros esteroides, tales como las hormonas sexuales masculinas y femeninas.

Las prostaglandinas son derivados del ácido prostanoico que derivan biogenéticamente de la oxidación enzimática de ácidos grasos. Parecen estar presentes en todas las partes del organismo en cantidades muy pequeñas y es posible que desempeñen un papel importante en un gran número de procesos biológicos.

Las feromonas, materiales en los que se basan diversas formas de comunicación dentro de una especie, han sido muy investigadas en los insectos. Son compuestos biológicos asombrosamente potentes que explican las interacciones entre insectos a muy largas distancias. Las feromonas atraen insectos hacia su alimento y alertan a una especie de un peligro potencial. Los atrayentes sexuales están siendo investigados para su utilización en el control de plagas de insectos.

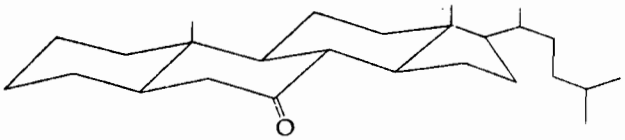
17-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

17-17 Al llevar a cabo la anelación de Robinson, a veces se utilizan los compuestos **A** o **B** en vez de la metil vinil cetona (3-buten-2-ona). Explique cómo actúan estos precursores.



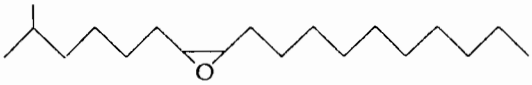
A **B**

17-18 Cuando se hace reaccionar la 7-colestanona con bromo en medio básico, la 6-bromo-7-colestanona formada inicialmente se transforma lentamente en otra 6-bromo-7-colestanona isómera. Sugiera estructuras para justificar estos dos productos.



7-Colestanona

17-19 Sugiera una síntesis del *dispalure*, la feromona sexual de la polilla «lagarta». Utilice sólo compuestos orgánicos de tres o menos átomos de carbono además de los disolventes y reactivos inorgánicos necesarios.



Disparlure

17-20 Desarrolle una síntesis para el ácido mevalónico marcado con ^{14}C en el carbono en α respecto al grupo carboxilo. Suponga que el $^{14}CH_3CO_2H$ es uno de los productos de partida asequibles.

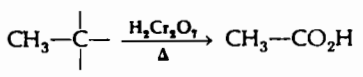
17-21 Utilice fórmulas conformacionales silla para mostrar las características estéricas de cada una de las siguientes reacciones.

a La epoxidación de un compuesto que posea la estructura del colestanol con la excepción de la presencia de un doble enlace entre las posiciones 9-11.

b La hidrólisis en medio ácido fuerte del anterior epóxido.

c La bromación de un compuesto con la estructura del coprostanol con la excepción de un doble enlace entre las posiciones 9-11.

17-22 A lo largo de estudios biosintéticos, la *determinación de C-metilo de Kuhn-Roth* ha resultado ser una herramienta degradativa muy útil para el aislamiento de pequeñas partes de las moléculas tras su marcaje. En esta reacción se oxida un compuesto con ácido crómico caliente. Todo el esqueleto carbonado resulta destruido con la excepción de los grupos metilo unidos a carbono. Estos grupos metilo se convierten en ácido acético casi cuantitativamente y pueden ser determinados por valoración o destilación.

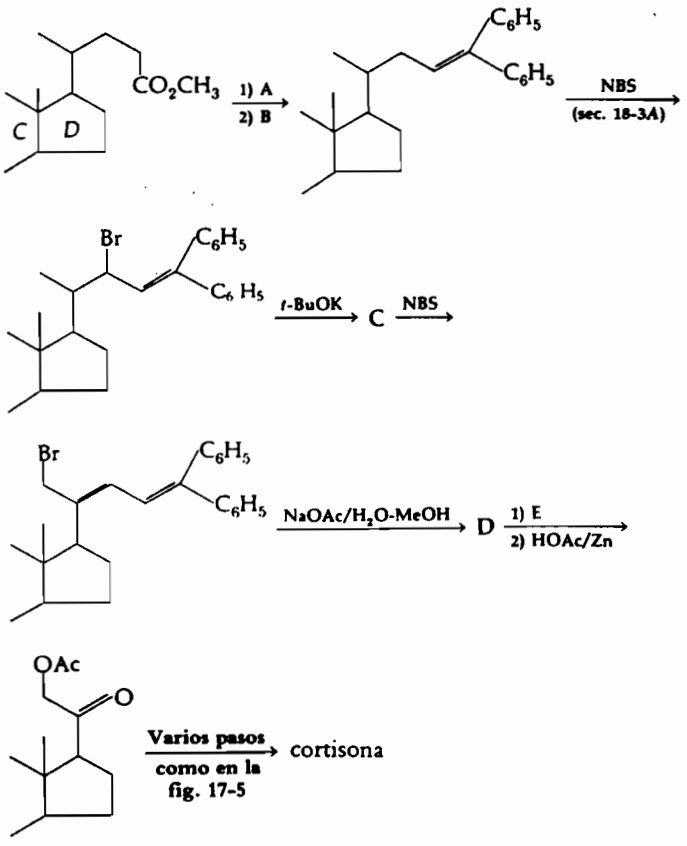


a Tras la biosíntesis del escualeno a partir de ácido acético marcado con ^{14}C, ¿qué proporción de la radiactividad total del escualeno se encuentra en el ácido acético aislado tras la oxidación de Kuhn-Roth?

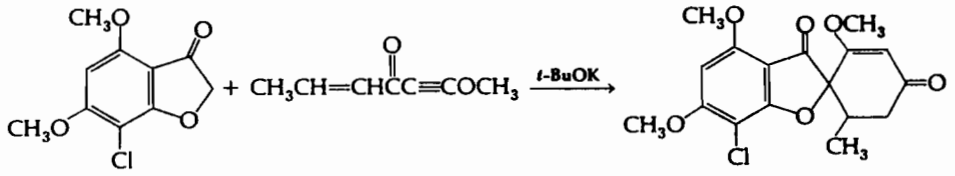
b Tras la biosíntesis del colestanol a partir de ácido acético marcado con ^{14}C, ¿cuál es la proporción de radiactividad en el ácido acético? (véase probl. 17-8).

17-23 La adición de bromo al colesterol conduce principalmente a 5,6-dibromocolestanol y a algo de 5,6-dibromocoprostanol. Dibuje una fórmula estructural conformacional de ambos compuestos y explique por qué el derivado del colestanol se forma más rápidamente y por qué el derivado del coprostanol es considerablemente más estable.

17-24 Algunos esteroides de utilidad médica se obtienen usualmente por transformación de esteroides fácilmente asequibles, tales como los ácidos biliares obtenidos del ganado tras su sacrificio para el consumo. La secuencia siguiente muestra las modificaciones de la cadena lateral del anillo *D* del ácido desoxicólico para la preparación de la cortisona. Dé estructuras para los reactivos e intermedios que faltan.

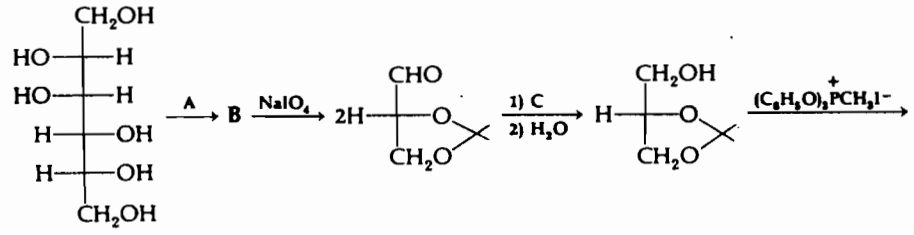


17-25 La griseofulvina, un antibiótico aislado de un hongo del género *Penicillium*, se ha preparado a partir de los dos precursores indicados a continuación. Sugiera un mecanismo para la reacción.

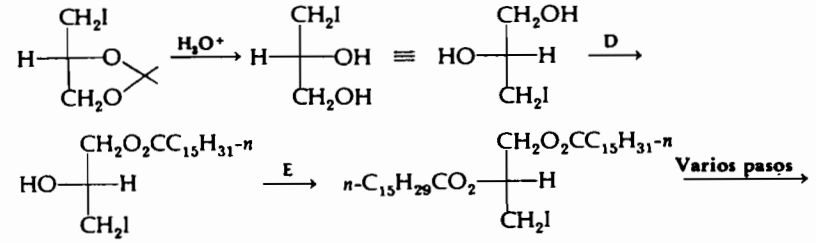


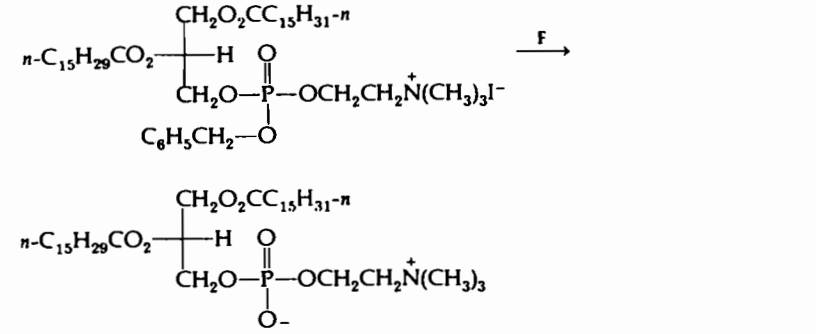
Griseofulvina

17-26 Dé estructuras para los intermedios y reactivos que faltan en la siguiente síntesis de la lecitina a partir del D-manitol.

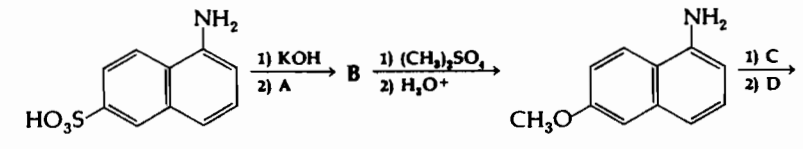


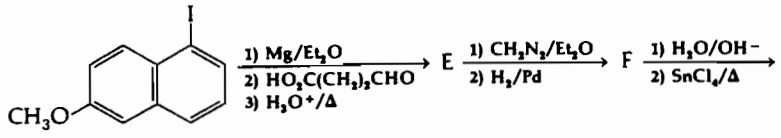
D-Manitol

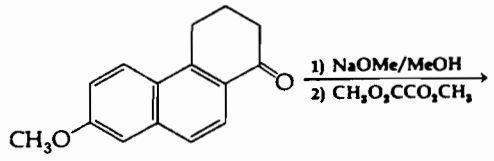


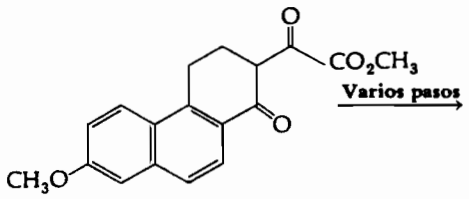


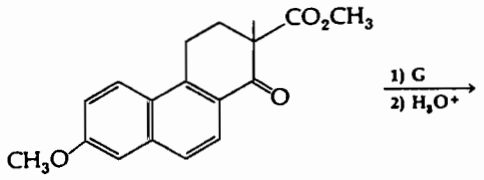
17-27 La equilenina, una hormona sexual femenina aislada de los caballos, fue sintetizada en 1939 por Bachmann, Cole y Wilds. Si bien ésta fue la primera síntesis total de un esteroide, la mayoría de las reacciones utilizadas se usan todavía en los laboratorios modernos. Indique los intermedios y reactivos que faltan en la siguiente síntesis del éter metílico de la equilenina.

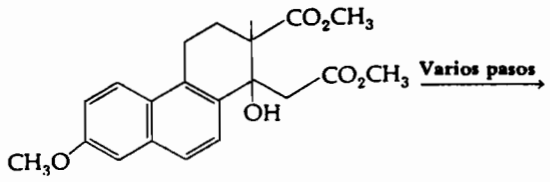


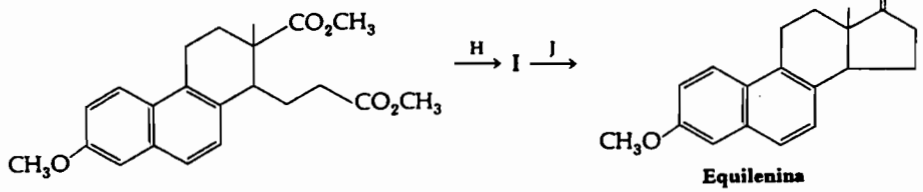








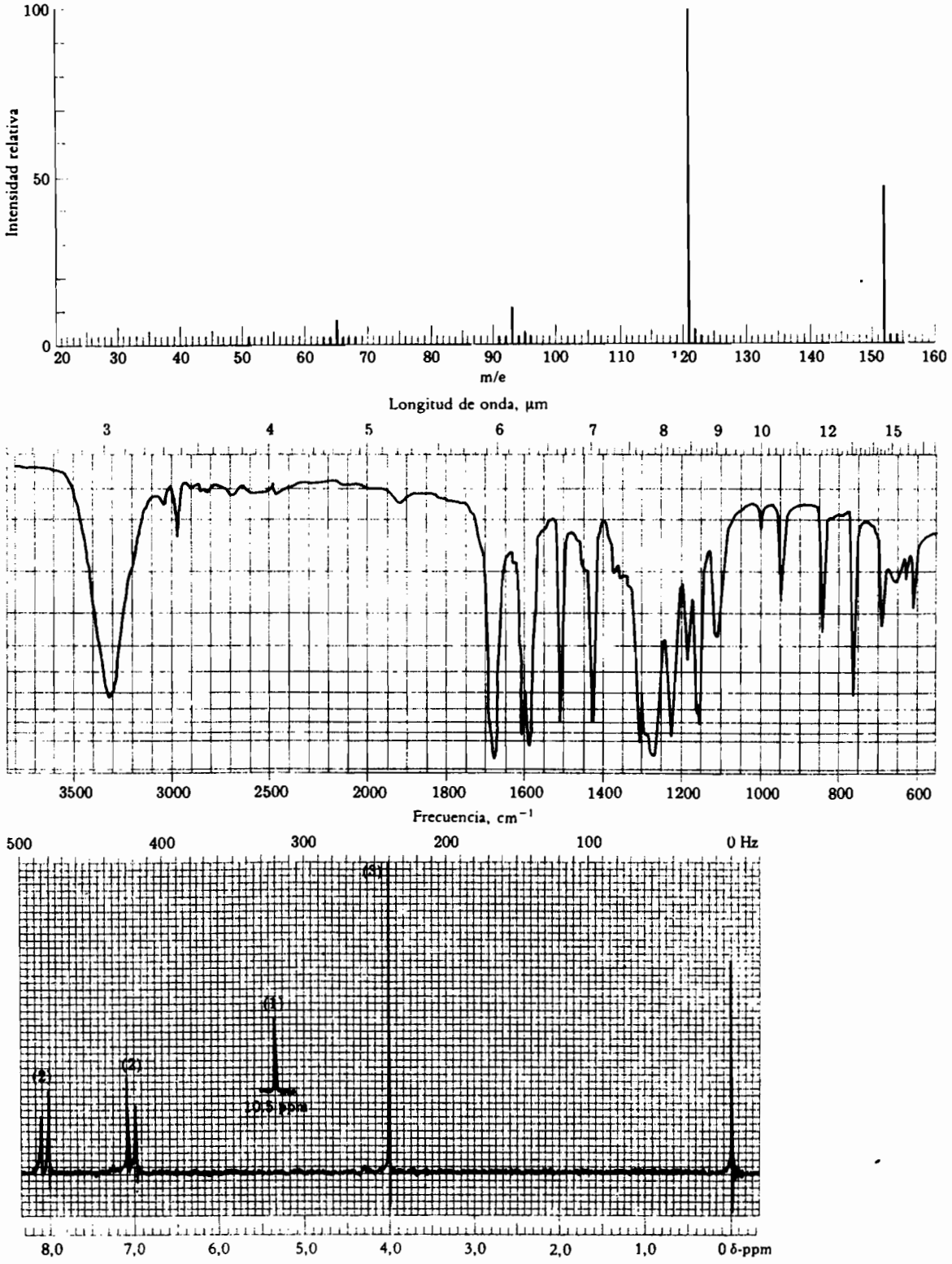




Equilenina

***17-28** La estructura del principal componente de la feromona sexual de las perras en celo ha sido determinada recientemente. El compuesto se detectó por análisis de cromatografía de gases–espectrometría de masas (GC-MS, sec. 10-8) de los componentes volátiles de los fluidos vaginales. En la figura 17-14 se ha reproducido el espectro de masas de este compuesto, así como sus espectros de IR y RMN. Sugiera una estructura para el mismo.

FIGURA 17-14. Datos espectrales para el problema 17-28.



18 RADICALES LIBRES

18-1 HISTORIA

18-2 CARACTERISTICAS DE LOS RADICALES LIBRES

A. Formación y propagación. B. Reactividad. C. Detección-resonancia paramagnética electrónica.

18-3 REACCIONES

A. Sustitución. B. Fragmentación. C. Adición. D. Oxidación. E. Reducción.

18-4 RESUMEN

18-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS



Un radical libre es cualquier átomo o grupo que posee uno o más *electrones desapareados* (fig. 18-1). Elementos como los átomos de halógeno y los metales alcalinos son radicales libres, dado que poseen un número impar de electrones. La molécula de oxígeno posee un número par de electrones (16), pero no todos ellos están apareados. Diez de los electrones de valencia forman cinco pares, pero los electrones restantes poseen idéntico spin. Esta situación poco usual confiere al oxígeno algunas características interesantes en cuanto a su reactividad. El oxígeno se clasifica normalmente como un *dirradical*.

Los radicales libres pueden ser especies iónicas o eléctricamente neutras. La característica común de casi todos ellos es una elevada reactividad química, relacionada con la tendencia de los electrones a encontrarse en forma de pares.

Los radicales libres son intermedios en muchos procesos industriales y de laboratorio. Su interés e importancia económica están ligados en gran parte a las reacciones radicalarias que conducen a los polímeros sintéticos. Muchas de las reacciones del oxígeno molecular, incluida la degradación biológica, son procesos por radicales libres.

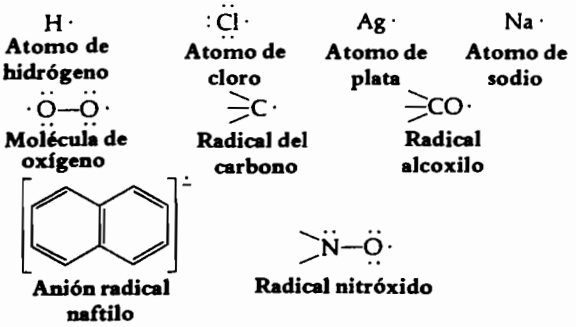
La química de los radicales libres fue prácticamente despreciada durante el primer tercio del siglo veinte. Esto se debió parcialmente a la creencia errónea de que tales especies, si existían, serían demasiado inestables para ser observadas o aisladas. Los químicos de hoy poseen muchos métodos para detectar incluso los intermedios de existencia más corta. Actualmente se está prestando mucha atención a la comprensión de los mecanismos de las reacciones radicalarias y a su posible papel en los procesos biológicos.

18-1 HISTORIA

Los radicales libres tienen una interesante historia dentro de la química orgánica. Durante el siglo diecinueve se utilizaba la palabra «radical» para designar a un grupo de átomos que mantenía su integridad estructural a lo largo de una reacción química. Los grupos benzoílo y fenilo, por ejemplo, se desnominaron radicales (sec. 1-1). En este nombre no existía connotación de configuración electrónica, dado que el electrón no se descubrió hasta fines del siglo diecinueve.

FIGURA 18-1

Algunos radicales libres.



Al quedar más firmemente establecidos los pesos atómicos y moleculares, se vio claramente que las especies conocidas como radicales metilo y etilo eran en realidad dímeros, es decir, etano y butano, respectivamente. La idea de que los radicales orgánicos eran suficientemente inestables como para impedir su aislamiento y detección llegó a estar tan firmemente establecida que no fue hasta la década de 1930 cuando se aceptó el concepto de radicales libres como intermedios de muchas reacciones.

Gomberg fue quien en realidad aportó el primer ejemplo de un radical libre (en sentido moderno), en 1900, al generar el radical trifenilmetilo. Al tratar cloruro de trifenilmetilo con plata metálica, se formó una solución amarilla. Esta solución resultó rápidamente decolorada por el oxígeno y el yodo, reactivos que hoy se sabe que reaccionan con radicales libres carbonados. Gomberg había querido preparar hexafeniletano mediante esta reacción. Se obtuvo un material al que se asignó, por Gomberg y otros, la estructura de hexafeniletano. Sabemos actualmente, no obstante, que no se trata del dímero deseado.

$$\underset{\text{Cloruro de trifenilmetilo}}{(C_6H_5)_3CCl} + Ag\cdot \longrightarrow \underset{\text{Radical trifenilmetilo}}{(C_6H_5)_3C\cdot} + AgCl$$

$$(C_6H_5)_3C\cdot \xrightarrow{O_2/H_2O} (C_6H_5)_3COOC(C_6H_5)_3 + \text{otros productos}$$

$$(C_6H_5)_3C\cdot \xrightarrow{I_2} (C_6H_5)_3Cl$$

$$(C_6H_5)_3C\cdot \longrightarrow \text{«Dímero de Gomberg»}$$

PROBLEMA *18-1

Generalmente se ha asignado al dímero obtenido al tratar cloruro de trifenilmetilo con plata metálica la estructura de hexafeniletano propuesta por Gomberg. Recientemente se han obtenido para este dímero los siguientes datos espectroscópicos: UV λ_{max} = 313 nm, RMN: δ 7,4 ppm (*m*, 25), 5,0 ppm(*s*, 1), 5,8-6,4 ppm(*d* de *d*, 4). Comente la estructura propuesta y/o una estructura alternativa para este dímero, de acuerdo con sus datos espectroscópicos.

El trabajo de Gomberg no fue tomado en consideración hasta que Paneth, en 1929, aportó interesantes pruebas experimentales sobre la existencia de radicales libres orgánicos más pequeños. Su experimento consistía en hacer pasar vapor de tetrametilplomo a través de un tubo de vidrio en un punto del cual se encontraba depositada una fina película (un espejo) de plomo metálico. Si se calentaba el vapor de tetrametilplomo antes de que alcanzara el espejo, se formaba un nuevo espejo en el punto de calefacción, mientras que el espejo original desaparecía al pasar sobre él los gases de descomposición. Al calentar el tetrametilplomo se generaban radicales metilo, los cuales volvían a formar el mismo compuesto con el plomo depositado previamente. En experimentos similares se eliminaron espejos de cinc metálico, aportando un indicio más sobre la producción de radicales libres.

$$\underset{\text{Tetrametilplomo}}{(CH_3)_4Pb} \xrightarrow{450°} \underset{\text{Radical libre metilo}}{4CH_3\cdot} + Pb$$

$$4CH_3\cdot + Pb \longrightarrow (CH_3)_4Pb$$

El momento era adecuado para la aceptación del concepto de radical libre. Muchas reacciones complicadas encontraron su explicación. Los radicales libres se

consideran hoy, junto con los carbaniones y carbocationes, como unos de los intermedios reactivos centrados sobre el carbono más comunes.

18-2 CARACTERISTICAS DE LOS RADICALES LIBRES

A. Formación y propagación

Los radicales libres se forman por dos caminos generales:

1 Mediante la ruptura homolítica de enlaces: $A—B \longrightarrow A\cdot + B\cdot$

2 Por reacción de moléculas con otros radicales libres: $A—B \xrightarrow{X} AX + B\cdot$

La ruptura hemolítica de enlaces σ puede provocarse en cualquier compuesto con tal de que la temperatura sea suficientemente elevada. Sin embargo, este método térmico resulta de máxima utilidad cuando determinados enlaces de una molécula se disocian a temperaturas inferiores a 200°. Los enlaces de los compuestos peroxi y azo poseen normalmente energías de disociación de enlace (tabla 3-1) inferiores a 40 kcal/mol (170 kJ/mol) y son suficientemente débiles para ser buenas fuentes de radicales en condiciones de reacción típicas.

$$\underset{\text{Peróxido de di-}terc\text{-butilo}}{(CH_3)_3CO—OC(CH_3)_3} \xrightarrow{100\text{–}130^\circ} \underset{\text{Radical }terc\text{-butoxilo}}{2(CH_3)_3CO\cdot}$$

$$\underset{\text{Peróxido de dibenzoílo}}{C_6H_5\overset{\overset{O}{\|}}{C}O—O\overset{\overset{O}{\|}}{C}C_6H_5} \xrightarrow{60\text{–}100^\circ} \underset{\text{Radical benzoiloxilo}}{2C_6H_5CO_2\cdot}$$

$$\underset{\text{Azobisisobutironitrilo (AIBN)}}{(CH_3)_2\overset{\overset{CN}{|}}{C}—N{=}N—\overset{\overset{CN}{|}}{C}(CH_3)_2} \xrightarrow{60\text{–}100^\circ} \underset{\text{Radical 2-ciano-2-propilo}}{2(CH_3)_2\overset{\overset{CN}{|}}{C}\cdot} + N_2$$

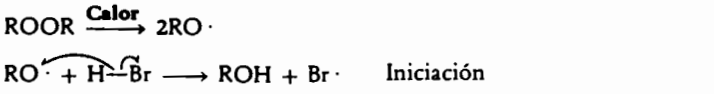
La fotolisis (cap. 21) es otro método común para la generación de radicales libres mediante la ruptura de enlaces.

$$Cl_2 \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{Radical cloro}}{2Cl\cdot}$$

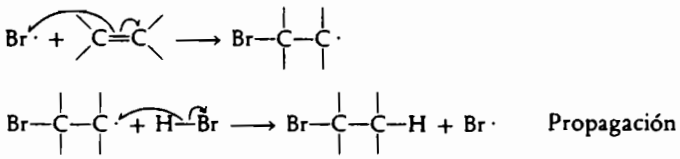
$$CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3 \xrightarrow{h\nu} \underset{\text{Radical acetilo}}{CH_3\overset{\overset{O}{\|}}{C}\cdot} + \underset{\text{Radical metilo}}{\cdot CH_3}$$

Los radicales libres formados por estos métodos son en la mayoría de los casos los precursores para la generación de otros radicales libres. Un mecanismo de reacción común para la formación de radicales es la *abstracción de un átomo de hidrógeno* de una molécula por parte de otro radical. Los radicales alcoxilo, por ejemplo, reaccionan con el bromuro de hidrógeno formando alcoholes y átomos

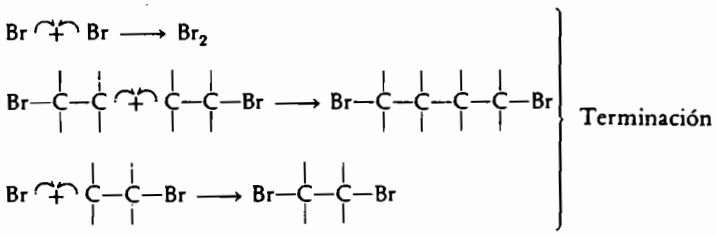
de bromo (radicales libres). Este proceso está implicado en la iniciación de la reacción que conduce a la adición anti-Markownikoff de HBr a los alquenos (sec. 11-3*B*).



En el primer paso de la reacción de adición, un átomo de bromo se adiciona al alqueno. El aducto inicial es un radical libre alquilo muy reactivo que abstrae un átomo de hidrógeno de otra molécula de HBr y genera un nuevo átomo de bromo. Estos dos pasos, adición de un átomo de bromo y abstracción de un átomo de hidrógeno para formar un nuevo átomo de bromo, constituyen la secuencia de *propagación* en este ejemplo de *reacción en cadena*.



En principio, un solo radical iniciador podría justificar un número infinito de pasos de reacción, pero esto no ocurre en una reacción real a causa de que los diversos radicales libres intermedios pueden resultar destruidos en reacciones que no propagan la cadena. Tales reacciones *terminan* la cadena, de manera que hace falta una nueva molécula de iniciador para comenzar otra secuencia. Las reacciones de terminación más comunes implican la combinación de dos especies radicalarias para formar un producto estable no radicalario. En el caso de la adición de bromuro de hidrógeno a los alquenos, estos procesos son:



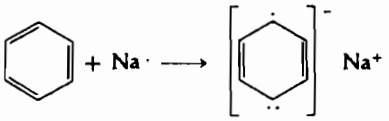
Vimos en la sección 11-3*B* que la adición de bromuro de hidrógeno a los alquenos puede tener lugar tanto por mecanismo iónico como radicalario. Esta interesante dualidad de mecanismo, característica de las adiciones del bromuro de hidrógeno, no se da con el cloruro de hidrógeno o el yoduro de hidrógeno. En estos dos últimos casos, las características energéticas de uno u otro paso de la secuencia de propagación son desfavorables para un mecanismo radicalario. El paso de adición del radical es endotérmico para el HI, mientras que para el HCl es endotérmica la abstracción del átomo de hidrógeno. Sólo la adición de HBr transcurre mediante dos pasos exotérmicos.

PROBLEMA 18-2 **Utilice las energías medias de enlaces de la tabla 3-1 para calcular las características termodinámicas de los pasos de propagación en la adición radicalaria de HCl, HBr y HI a un alqueno.**

También pueden generarse radicales libres mediante diversos procesos de oxidación-reducción. La transferencia de electrones a (o desde) átomos e iones metálicos es un método común para la iniciación de reacciones radicalarias. También la oxidación-reducción electroquímica está cobrando importancia en los procesos químicos orgánicos (cap. 21).

$$H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow \underset{\textit{Radical hidroxilo}}{HO\cdot} + Fe^{3+} + H\ddot{O}:^-$$

$$\underset{\textbf{Hidroperóxido de terc-butilo}}{(CH_3)_3COOH} + Co^{3+} \longrightarrow \underset{\textbf{Radical terc-butilperoxilo}}{(CH_3)_3COO\cdot} + Co^{2+} + H^+$$



$$+ Na\cdot \longrightarrow$$

$$Na^+$$

Anión-radical arilo

$$CH_3(CH_2)_2CO_2^- \xrightarrow[\textbf{(Anodo)}]{-e^-} \underset{\textit{Radical carboxilo}}{CH_3(CH_2)_2CO_2\cdot}$$

B. Reactividad

La mayoría de radicales libres son muy reactivos y no pueden aislarse. En algunos casos, incluso para la detección de un radical deben utilizarse métodos indirectos. Las energías de activación para las reacciones entre dos radicales libres son muy bajas, a menudo cercanas a cero, de manera que la velocidad real de reacción puede depender de la rapidez con que se encuentren dos especies. Se dice que tales reacciones están *controladas por la difusión* y poseen en disolución constantes de velocidad de 10^9-10^{10} seg^{-1} mol^{-1}. El paso de terminación de las reacciones en cadena implica en muchos casos este tipo de combinación rápida de radicales.

PROBLEMA 18-3 **La terminación de una reacción radicalaria en cadena implica a menudo la combinación rápida de dos radicales. Explique por qué, a pesar de este hecho, es posible llevar a cabo reacciones en cadena.**

El método más común para la determinación de reactividades relativas de radicales libres es la medida de las velocidades de abstracción de un átomo de hidrógeno de moléculas no radicalarias por parte de los radicales. Encontramos, por ejemplo, que un átomo de cloro abstrae un átomo de hidrógeno secundario del propano aproximadamente 50 veces más rápidamente que un átomo de bromo. En este caso, las velocidades de reacción y las energías de activación asociadas reflejan las energías de los enlaces H−X que se forman (tabla 18-1).

$$X\cdot + CH_3CH_2CH_3 \xrightarrow{k} CH_3\dot{C}HCH_3 + HX$$

$$k_{Cl}/k_{Br} \approx 50$$

PROBLEMA 18-4 **¿Qué resultado sería de esperar si se compara un átomo de flúor con uno de cloro o de bromo respecto a la velocidad de abstracción de hidrógeno?**

La posición del átomo de hidrógeno en la molécula también influye en su velocidad de abstracción por parte de un radical. En los hidrocarburos saturados, un átomo de hidrógeno de un carbono terciario se abstrae más rápidamente que uno de un carbono secundario y éste, a su vez, más rápidamente que un átomo de hidrógeno de un carbono primario. La facilidad de reacción está directamente relacionada con la fuerza del enlace C–H que se rompe.

CH_3CH_2–H	$(CH_3)_2CH$–H	$(CH_3)_3C$–H
98 kcal/mol (410 kJ/mol)	**95 kcal/mol (397 kJ/mol)**	**92 kcal/mol (385 kJ/mol)**

Durante la abstracción de hidrógeno atómico se observa una interesante relación selectividad-reactividad. Si bien el orden de reactividad es siempre terc > sec > pri, las velocidades relativas dependen de la naturaleza de la especie radicalaria que efectúa la abstracción. Así, mientras difieren tan sólo en un factor de 1,4 cuando el radical es el átomo de flúor, con un átomo de bromo se observa un factor de 10^4 (tabla 18-1). El átomo de flúor, más reactivo, selecciona los átomos de hidrógeno de una forma casi aleatoria, mientras que el átomo de bromo, menos reactivo, es considerablemente más selectivo. La selectividad puede atribuirse, en parte, a la fuerza del enlace Z–H que se forma.

PROBLEMA 18-5 **La monocloración fotoquímica del 2,3-dimetilbutano en CCl_4 a 25° produce un 60 por 100 de 1-cloro-2,3-dimetilbutano y un 40 por 100 de 2-cloro-2,3-dimetilbutano. Calcule las reactividades relativas de los átomos de hidrógeno primarios y terciarios en esta reacción. (Tenga en cuenta los diferentes números de átomos de hidrógeno en cada posición.)**

TABLA 18-1
Energía del enlace Z-H que se forma y velocidades relativas de abstracción de hidrógeno

Radical (Z)	Energía del enlace Z–H		Velocidades relativas de abstracción de hidrógeno a partir de hidrocarburos saturados		
	kcal/mol	(kJ/mol)	Pri	Sec	Terc
F·	136	(568)	1	1,2	1,4
Cl·	103	(431)	1	4	6
CH_3O·	104	(435)	1	8	27
H·	104	(435)	1	5	40
CH_3·	104	(435)	1	7	50
C_6H_5·	110	(460)	1	9	47
CCl_3·	96	(401)	1	80	$2,3 \times 10^3$
Br·	87	(365)	1	200	$1,9 \times 10^4$

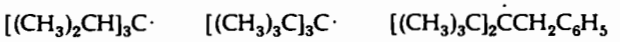
Los datos indican que el radical fenilo es más selectivo de lo que podría sugerir su energía de enlace con un átomo de hidrógeno. Hemos visto (tabla 4-2) que el fenilo tiene un tamaño efectivo mayor que los grupos situados por encima del mismo en la tabla 18-1. Se ha sugerido que el tamaño del radical libre puede afectar a su reactividad y, consiguientemente, influir en su selectividad. Los efectos estéricos pueden jugar un papel importante en la química de los radicales libres, constituyendo un interesante ejemplo de consideraciones termodinámicas y cinéticas. Hablamos a menudo de especies de baja reactividad como si se tratara de especies relativamente estables. Para ser exactos, deberíamos decir que las especies de baja reactividad poseen una elevada barrera energética en sus reacciones (energía de activación), independientemente de la termodinámica de la reacción global (sec. 6-5).

Al discutir la química de los radicales libres, es común la utilización de la palabra «persistente» para describir especies *relativamente no reactivas*, independientemente de que sean o no termodinámicamente estables en alguna reacción en particular. Los radicales alquilo secundarios, por ejemplo, no poseen características de estabilidad particulares y son en general muy reactivos. Sin embargo, la existencia de sustituyentes alrededor del centro radicalario puede inhibir estéricamente sus reacciones, reduciendo su reactividad y dando lugar a radicales persistentes.



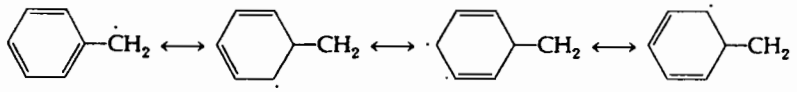
Radicales libres no estabilizados

Los radicales libres persistentes no estabilizados más comunes son terciarios, y en ellos la compresión estérica es generalmente significativa.



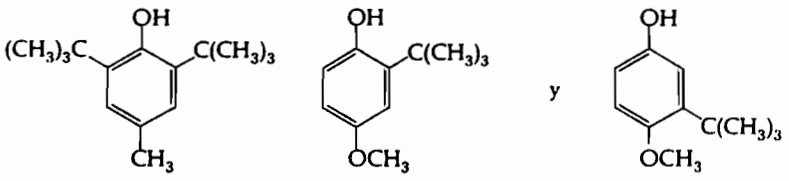
Radicales libres persistentes no estabilizados

A causa de la reactividad intrínseca asociada a la presencia de un electrón no compartido, la estabilidad termodinámica puede no ser suficiente para permitir la persistencia. Un radical libre bencílico se encuentra estabilizado unas 13 kcal/mol (55 kJ/mol) con respecto al etilo a causa de la deslocalización del electrón sobre el anillo aromático, pero a pesar de ello posee una vida media corta y es *no persistente*.



Incluso el radical trifenilmetilo, persistente, no posee suficiente estabilidad termodinámica para explicar su larga vida media relativa (varios días en una solución libre de oxígeno). El gran impedimento estérico de los tres grupos fenilo puede explicar su baja reactividad.

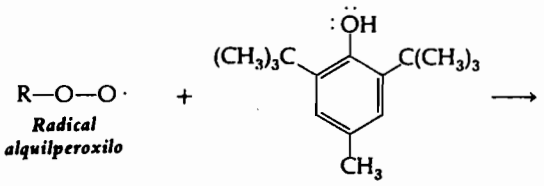
Dos *antioxidantes* comunes utilizados como conservantes de alimentos son los fenoles impedidos estéricamente que se conocen como BHT (hidroxitolueno butilado) y BHA (hidroxianisol butilado).

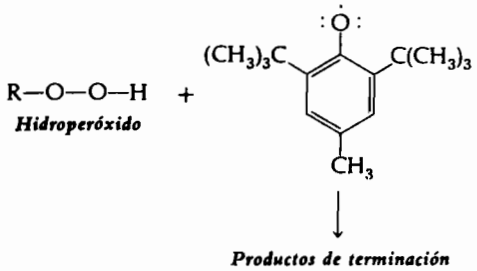


BHT
(2,6-Di-*terc*-butil-4-metilfenol)

BHA
(2- y 3-*terc*-butil-4-metoxifenoles)

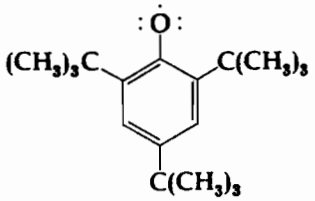
Los átomos de hidrógeno fenólicos son abstraídos fácilmente por los radicales alquilperoxilo ($RO_2\cdot$) conduciendo a radicales fenoxilo relativamente estables (persistentes). Tanto la compresión estérica como la deslocalización electrónica contribuyen a su persistencia. Este tipo de antioxidantes actúa destruyendo el radical peroxilo, interrumpiendo así el proceso en cadena de la oxidación (sec. 18-3*D*) causante del deterioro de muchas clases de alimentos. Estos compuestos son ejemplos de *captadores de radicales*.





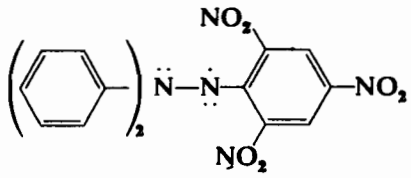
PROBLEMA 18-6 **Cada uno de los siguientes radicales libres obtiene de la resonancia una cierta estabilidad termodinámica. Dibuje las estructuras contribuyentes importantes, mostrando la deslocalización electrónica en el híbrido de resonancia, de cada uno de estos radicales.**

a



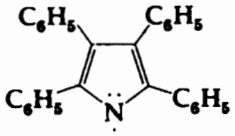
2,4,6-Tri-*terc*-butilfenoxilo

b



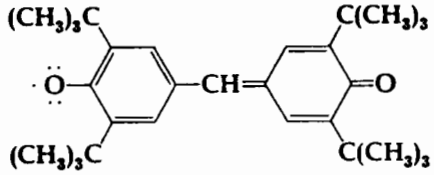
α,α-Difenil-β-picrilhidrazilo

c



Tetrafenilpirrilo

d



Galvinoxilo

PROBLEMA 18-7 **Cuando el 2,6-di-*terc*-butilfenol, un sólido incoloro, reacciona con radicales alquilperoxilo, se forma un producto «dímero» rojo. Sugiera una estructura para este dímero, indicando un mecanismo para su formación.**

Los efectos del disolvente y del sustituyente sobre la reactividad de los radicales libres son generalmente pequeños a causa de que las reacciones implican normalmente reactivos e intermedios eléctricamente neutros. La cloración del 2,3-dimetilbutano es un caso típico. La selectividad entre átomos de hidrógeno primarios y terciarios experimenta una variación pequeña con el carácter del disolvente de la reacción si se comparan medios no aromáticos (tabla 18-2). Se cree que el benceno forma un complejo con el átomo de cloro, lo que tiene como consecuencia un efecto de disolvente más significativo sobre la selectividad.

Utilizando la ecuación de Hammett (sec. 13-3*B*) puede obtenerse una medida cuantitativa de los efectos del sustituyente durante la abstracción de un átomo de

TABLA 18-2

Efecto del medio sobre la selectividad durante la cloración del 2,3-dimetilbutano a 55°.

Medio	Constante dieléctrica (Debye)	K_{terc}/K_{pri}
Ninguno (fase gaseosa)	—	3,7
CCl_4	2	3,5
CH_3CO_2H	6	4,1
CH_3CN	38	4,0
CH_3NO_2	38	3,3
C_6H_6	2	32

hidrógeno. Las constantes de reacción (ρ) para un gran número de procesos son generalmente negativas y de pequeño valor (normalmente de $-0{,}2$ a $-1{,}3$). Para explicar estos resultados, se ha propuesto un estado de transición ligeramente polar.

$$Z\cdot + H{-}R \longrightarrow \left[\overset{\delta-}{Z}\cdots H\cdots \overset{\delta+}{R} \right]^{\ddagger} \longrightarrow Z{-}H + R\cdot$$

PROBLEMA 18-8 **También se consideró un mecanismo de abstracción de hidrógeno atómico que implicaba el estado de transición A. Se encontró, no obstante, que existe efecto isotópico cinético hidrógeno-deuterio y que depende de la naturaleza de la especie radicalaria (Z).**

$$Z\cdot + H{-}R \longrightarrow \left[\begin{matrix} & H & \\ R\cdot & & \\ & Z & \end{matrix} \right]^{\ddagger} \longrightarrow Z{-}H + R\cdot$$

A

a ¿Por qué los datos de efecto isotópico no son consistentes con este mecanismo?

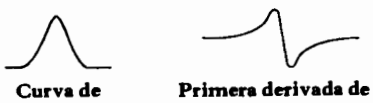
b Entre el cloro y el bromo, ¿cuál sería de esperar que tuviera mayor efecto isotópico en el mecanismo de abstracción de hidrógeno aceptado generalmente?

C. Detección-resonancia paramagnética electrónica

Una importante herramienta espectroscópica utilizada para estudiar las especies radicalarias es la *resonancia paramagnética electrónica* (RPE), también denominada *resonancia de spin electrónico* (RSE). La RPE es un tipo de espectroscopia magnética muy relacionada con la RMN (sec. 5-2).

El fundamento del método de RPE es que el spin de un electrón desapareado tiene asociado un momento magnético. El momento magnético puede tomar una de dos orientaciones en un campo magnético, tal como viene especificado por los números cuánticos magnéticos $\pm\frac{1}{2}$. Esto es conceptualmente similar a las dos orientaciones de spin de un núcleo de hidrógeno que constituían la base para la RMN de protón. Dado que la constante giromagnética (sec. 5-2*A*) del electrón es unas 1.000 veces mayor que la del protón, los espectrómetros de RPE operan en general a frecuencias más elevadas que los instrumentos de RMN. La irradiación se efectúa habitualmente con un generador de microondas.

Los espectros de RPE, al igual que los de RMN, se registran con el campo magnético aumentando de valor de izquierda a derecha. La posición de resonancia se indica en *gauss*. Los picos de resonancia se registran en forma de la primera derivada matemática de la curva de absorción para obtener una mejor relación señal-ruido.

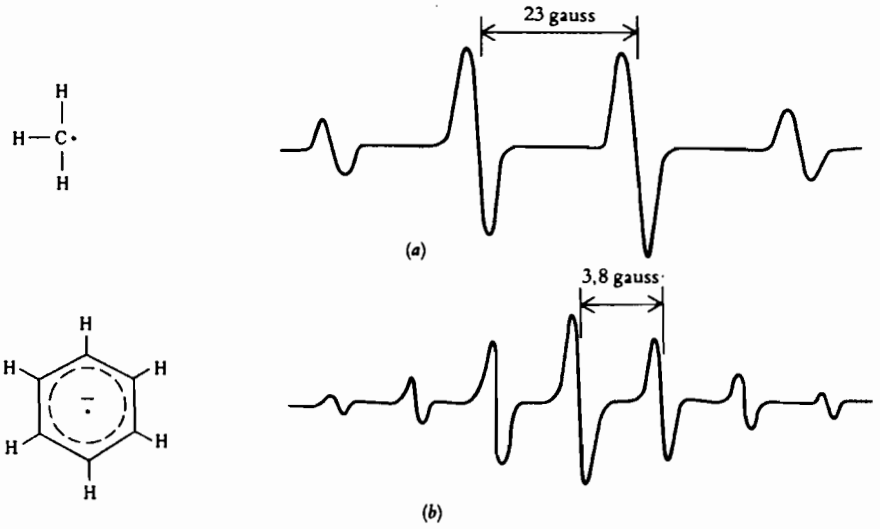


Curva de absorción **Primera derivada de la curva de absorción**

Los núcleos magnéticos de la especie radicalaria pueden dar origen a *desdoblamiento hiperfino* del pico de absorción, análogamente al desdoblamiento spin-spin de la RMN. Si un solo átomo de hidrógeno está adyacente al electrón desapareado, resulta un doblete. El radical libre metilo da origen a un espectro de RPE de cuatro líneas (fig. 18-2*a*) como resultado de la interacción entre el electrón y tres núcleos equivalentes de hidrógeno. La relación de áreas es 1 : 3 : 3 : 1. El anión radical del benceno posee una trama de RPE de siete líneas (fig. 18-2*b*). Dado que el electrón está deslocalizado sobre el sistema aromático, experimenta el efecto de seis núcleos equivalentes de hidrógeno.

FIGURA 18-2

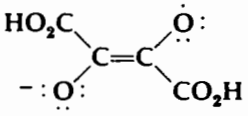
Espectros de RPE de (*a*) el radical libre metilo y (*b*) el anión radical del benceno.



PROBLEMA 18-9

a ¿Qué clase de espectro de RPE da un átomo de hidrógeno?

b Prediga la forma del espectro de RPE del anión radical A derivado del ácido dihidroxifumárico.

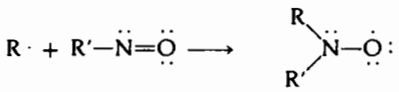


A

c Las constantes de acoplamiento hiperfinas debidas a un átomo de hidrógeno unido a un carbono radicalario son normalmente de 20-25 gauss. Justifique el valor de 3,8 gauss en el caso del anión radical del benceno (fig. 18-2*b*).

d Sugiera una explicación para el hecho de que la constante de acoplamiento hiperfino del átomo de hidrógeno tenga un valor de 500 gauss, considerablemente mayor que el observado para un hidrógeno acoplado con un radical centrado en carbono adyacente.

Si bien el método de RPE es suficientemente sensible para detectar especies radicalarias a una concentración 10^{-12} molar, muchos radicales libres no poseen vidas medias suficientemente largas para alcanzar esa concentración. Una técnica que se ha utilizado para detectar radicales libres, en particular en compuestos de interés biológico, es la denominada *captación de spin*. En este método, se introduce en la reacción un grupo diamagnético capaz de reaccionar rápidamente con el radical libre, convirtiéndose a su vez en un radical libre de vida larga. Ese grupo puede añadirse en forma de un compuesto independiente o introducirse como sustituyente en la molécula que se investiga. Normalmente se utiliza el grupo nitroso dado que forma con facilidad un radical libre nitróxido relativamente estable. El radical nitróxido puede observarse mediante el espectrómetro de RPE y generalmente puede aportar información sobre el radical libre original.



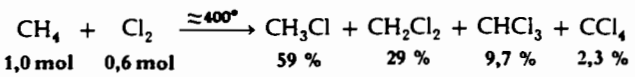
Radical libre nitróxido

Otro método de introducción reciente para el estudio de los procesos radicalarios es el denominado *polarización nuclear dinámica inducida químicamente* (CIDNP). Se trata en realidad de un método de RMN basado en el hecho de que la presencia en una molécula de un electrón desapareado perturba los estados normales de spin. El espectro de RMN puede adquirir un aspecto poco usual, mostrando una serie de picos de absorción y emisión (hacia abajo). La característica atrayente de la técnica CIDNP es que se observa el producto estable de una reacción y no un intermedio radicalario de existencia transitoria. Las aplicaciones del método son aún limitadas, y la comprensión de las mismas están aún por desarrollar.

18-3 REACCIONES

A. Sustitución

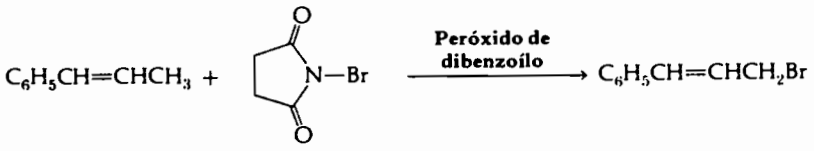
La sustitución de un átomo de hidrógeno es una de las reacciones radicalarias más importantes. Vimos en la sección 18-2 que la abstracción de hidrógeno seguida de reacción del intermedio radicalario para adicionar un nuevo sustituyente se ha utilizado para establecer las características de reactividad de los procesos radicalarios. La halogenación de un átomo de carbono saturado es un ejemplo típico de sustitución radicalaria. El método proporciona un medio para la introducción de un grupo funcional en una molécula, aunque a menudo es difícil controlar la posición y el grado de reacción. Algunos procesos industriales comienzan con la halogenación radicalaria de los hidrocarburos de origen petroquímico, fácilmente asequibles.



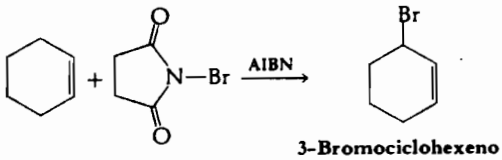
En este ejemplo de la cloración radicalaria del metano, se utilizan el control de la temperatura y las concentraciones de los reactivos para modificar las proporciones

relativas de los productos. La obtención mayoritaria del producto deseado es uno de los objetivos importantes del químico industrial.

La bromación de la posición alílica de un alqueno se lleva a cabo usualmente con *N*-bromosuccinimida (NBS).

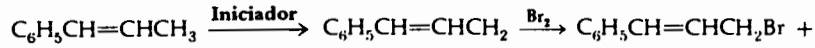


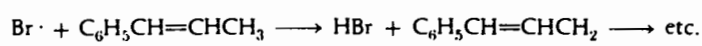
1-Fenilpropeno **N-Bromosuccinimida** **Bromuro de cinamilo**



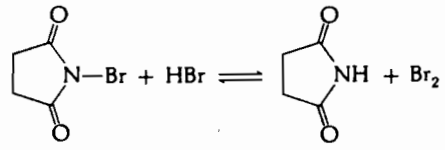
3-Bromociclohexeno

La bromación es un proceso radicalario en cadena en cuyo ciclo de reacciones de propagación participa el bromo, no la NBS. Tiene lugar un ataque selectivo sobre la posición alílica del alqueno a causa de que la iniciación conduce preferentemente al radical libre alílico, estabilizado por resonancia.





La *N*-bromosuccinimida es la fuente de bromo para la reacción. El HBr generado por la abstracción del átomo de hidrógeno reacciona con la NBS en una rápida equilibración produciendo succinimida y el bromo requerido.



Succinimida

La reacción se lleva a cabo utilizando disolventes apolares en los que es insoluble la NBS. En la mezcla heterogénea existe solamente una baja concentración de Br_2 o HBr, de manera que se evitan otras reacciones, como la adición sobre el doble enlace. También se ha utilizado en ciertos casos la *N*-clorosuccinimida para la cloración alílica.

PROBLEMA 18-10 **¿Se comportarían el Br_2 o la *N*-bromoacetamida en presencia de una traza de iniciador radicalario de forma comparable a la *N*-bromosuccinimida, frente a la bromación alílica?**

Un método para la eliminación de átomos de halógeno es la sustitución por hidrógeno. Hemos visto que muchos grupos funcionales pueden eliminarse por

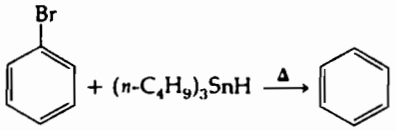
conversión en un halogenuro seguida de reducción a hidrocarburo mediante un hidruro (sec. 14-3*B*). Se cree que los hidruros de estaño suministran el átomo de hidrógeno mediante un proceso radicalario, constituyendo así una alternativa a los procesos que transcurren por sustitución nucleófila. Tanto los halogenuros impedidos estéricamente como los halogenuros de arilo se reducen con facilidad. El bromo es sustituido con preferencia al cloro cuando ambos átomos están presentes en el mismo compuesto.

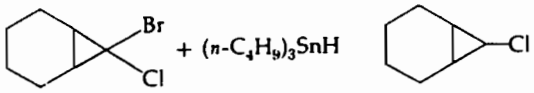
$$(n\text{-}C_4H_9)_3SnH \xrightarrow{AIBN} (n\text{-}C_4H_9)_3Sn\cdot$$

Hidruro de tributilestaño

$$C_6H_5CH_2Cl + (n\text{-}C_4H_9)_3Sn\cdot \longrightarrow C_6H_5CH_2\cdot + (n\text{-}C_4H_9)_3SnCl$$

$$C_6H_5CH_2\cdot + (n\text{-}C_4H_9)_3SnH \longrightarrow C_6H_5CH_3 + (n\text{-}C_4H_9)_3Sn\cdot \longrightarrow \text{etc.}$$



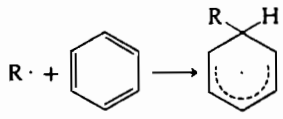


PROBLEMA 18-11

Utilice los datos de la tabla 3-1 y las energías medias de los enlaces Sn–Cl (120 kcal/mol, 502 kJ/mol) y Sn–H (80 kcal/mol, 334 kJ/mol) para evaluar las características energéticas de la descloración mediante hidruros de estaño.

$$RCH_2{-}Cl + R'_3Sn{-}H \longrightarrow RCH_3 + R'_3SnCl$$

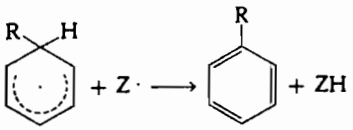
La sustitución radicalaria de un átomo de hidrógeno de un anillo aromático sigue un mecanismo cuyo inicio se parece a la sustitución aromática iónica (Cap. 13). El radical libre se adiciona al anillo aromático produciendo un intermedio reactivo ciclohexadienílico que se encuentra estabilizado por resonancia.



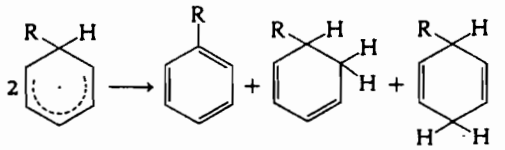
En el ejemplo de la fenilación aromática (R = C_6H_5), muy estudiado, el radical fenilo se genera a menudo por fragmentación radicalaria (sec. 18-3*B*) del peróxido de benzoílo.

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_6H_5 \xrightarrow{\Delta} 2C_6H_5CO_2\cdot \longrightarrow 2C_6H_5\cdot + 2CO_2$$

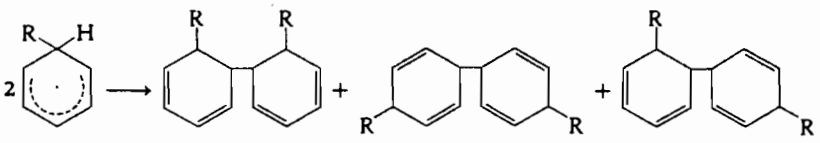
El intermedio ciclohexadienílico puede experimentar, y generalmente experimenta, una variedad de posibles reacciones. La abstracción de un átomo de hidrógeno por parte de cualquier especie radicalaria del medio de reacción conduce al producto simple de sustitución aromática.



Cuando un intermedio ciclohexadienílico es el radical libre que abstrae un átomo de hidrógeno de otro, se forma una mezcla de productos aromáticos y dihidroaromáticos. Esta secuencia de terminación se conoce como *desproporción*.



La dimerización de dos intermedios puede conducir a tres productos diferentes.

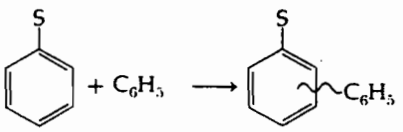


Las mezclas de reacción son complejas. En muchos casos, los productos formados inicialmente pueden experimentar reacciones posteriores, por lo que resulta difícil la elucidación de un mecanismo de reacción. Los efectos del sustituyente sobre los reactivos aromáticos son pequeños y, en contraste con la sustitución iónica, tanto los grupos atrayentes de electrones como los dadores de electrones provocan un aumento en la reactividad del sustrato. Además, generalmente predomina la orientación orto. La tabla 18-3 reúne algunos resultados de fenilación radicalaria.

TABLA 18-3

Efecto de los sustituyentes sobre la fenilación aromática. El radical fenilo se generó a partir de peróxido de benzoílo a 70-80°.

Sustituyente (S)	Velocidad relativa	Orto, %	Meta, %	Para, %
—H	1,0	—	—	—
—CH_3	1,7	67	19	14
—Cl	1,4	50	32	18
—Br	1,7	49	33	18
—NO_2	4,0	62	10	28



PROBLEMA 18-12 **En un experimento competitivo, las velocidades de fenilación radicalaria del benceno y el hexadeuteriobenceno son iguales. ¿Cómo encaja este resultado con el mecanismo de reacción propuesto?**

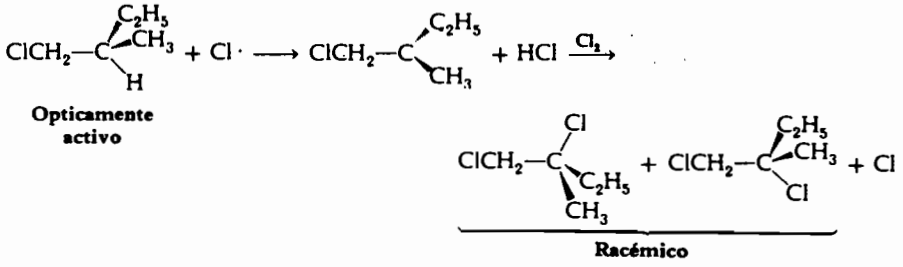
Las sales cuprosas catalizan la sustitución radicalaria de nitrógeno por halogenuros y algunos otros aniones en sales de diazonio aromáticas (reacción de Sandmeyer, sec. 13-6*B*). La ruptura del enlace arilo-nitrógeno produce un radical arilo y el halogenuro cúprico. La abstracción de halógeno a partir de la sal cúprica conduce al halogenuro de arilo al tiempo que regenera al catalizador. Este es con frecuencia el mejor método para la preparación de cloruros y bromuros de arilo.

$$C_6H_5N_2Br^- + CuBr \longrightarrow C_6H_5\cdot + CuBr_2 + N_2$$

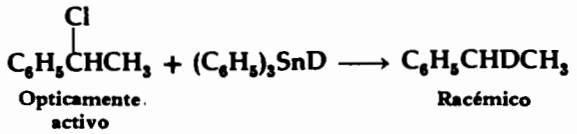
$$C_6H_5\cdot + CuBr_2 \longrightarrow C_6H_5Br + CuBr$$

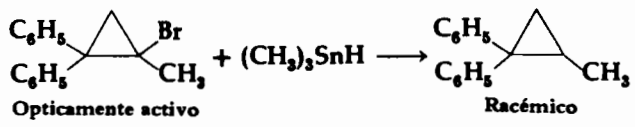
PROBLEMA 18-13 **¿Cuál es la función del compuesto de cobre en la halogenación de una sal de diazonio?**

Al considerar el curso de las reacciones heterolíticas de sustitución (cap. 9), la estereoquímica era un factor importante. Vimos que las reacciones pueden transcurrir con grados variables de retención, inversión y racemización. Existen pruebas experimentales considerables de que las sustituciones radicalarias implican generalmente una pérdida completa de la estereoquímica. *Cuando se forma un radical libre en el átomo de carbono quiral de una molécula ópticamente activa, el producto derivado de ese intermedio es casi siempre racémico.* Se cree que los radicales libres centrados sobre carbono poseen una configuración plana o tetraédrica en rápida inversión (sec. 6-5*B*). La cloración del 1-cloro-2-metilbutano ópticamente activo resulta ilustrativa al respecto.



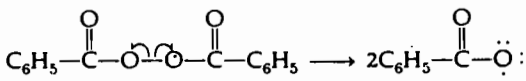
PROBLEMA 18-14 **Indique de qué manera cada una de las siguientes reacciones apoya el mecanismo propuesto para la reducción con hidruros de estaño.**

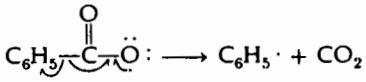




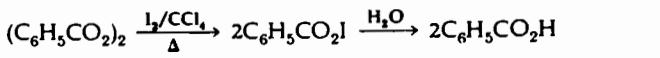
B. Fragmentación

Muchos radicales libres se generan mediante un proceso de fragmentación en el que algún radical formado inicialmente pierde una molécula pequeña estable. La descomposición del peróxido de benzoílo a 80° conduce a radicales fenilo y dióxido de carbono. Se cree que la reacción transcurre mediante la formación inicial de un radical libre benzoiloxilo, el cual se *descarboxila* rápidamente.

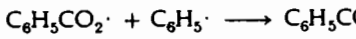




Una prueba a favor del intermedio benzoiloxilo es que puede utilizarse yodo para captar el radical, recuperándose, de hecho, ácido benzoico.



En algunos casos, se ha obtenido también una pequeña cantidad de benzoato de fenilo, debido presumiblemente a la combinación de un radical fenilo con un radical benzoiloxilo.

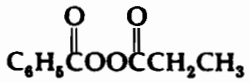


PROBLEMA 18-15

Indique los productos esperados de la descomposición térmica de:

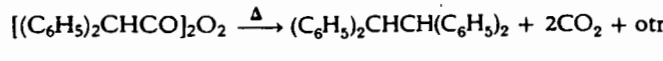
a Peróxido de acetilo

b El peroxiéster mixto, peróxido de benzoílo y propionilo

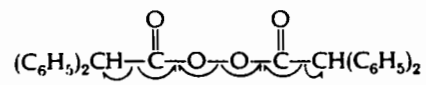


Peróxido de benzoílo y propionilo

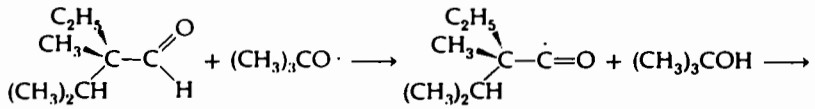
Los peroxiésteres que conducen a radicales libres estabilizados por resonancia parece que se fragmentan en un único paso, a través de una ruptura múltiple de enlaces. Se cree que no se forma un radical aciloxi intermedio.



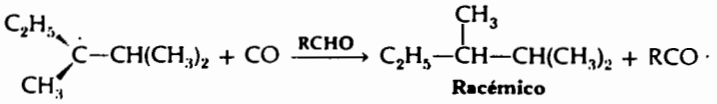
a través de



La abstracción de un hidrógeno aldehídico por un radical puede conducir a *descarbonilación*. El mecanismo es probablemente similar al de las reacciones de descarboxilación comentadas antes.



Opticamente activo



Racémico

La halogenación descarboxilante de un ácido carboxílico es la base de la *reacción de Hunsdiecker*. La sal de plata (o de talio) de un ácido carboxílico, tratada con un halógeno (generalmente bromo), conduce a un halogenoalcano con un carbono menos que el ácido original. La reacción funciona muy bien con los ácidos carboxílicos alifáticos.

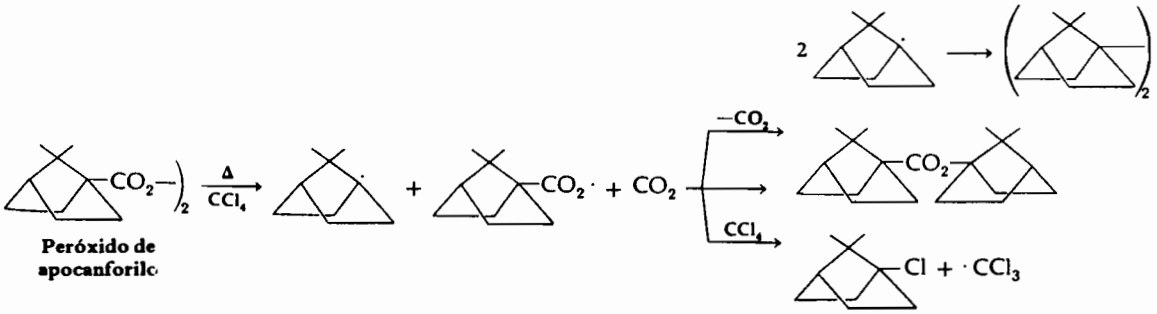
$$CH_3CH_2CO_2Ag + Br_2 \longrightarrow CH_3CH_2CO_2Br + AgBr$$

$$CH_3CH_2CO_2Br \longrightarrow CH_3CH_2CO_2\cdot + Br\cdot$$

$$CH_3CH_2CO_2\cdot \longrightarrow CH_3CH_2\cdot + CO_2$$

$$CH_3CH_2\cdot + Br\cdot \longrightarrow CH_3CH_2Br$$

Ciertos datos espectroscópicos han sugerido que los radicales libres estéricamente comprimidos, tales como el *terc*-butilo, existen probablemente en una configuración tetraédrica en rápida inversión. La fragmentación de un peroxiéster bicíclico aportó pruebas químicas de que los radicales libres centrados sobre carbono podían existir en una configuración no plana. El compuesto bicíclico, peróxido de apocanforilo, se descompone a una velocidad característica de los peróxidos dando productos que deben derivar seguramente del radical no plano en cabeza de puente. En este caso, la estructura rígida en cabeza de puente impide la planaridad.



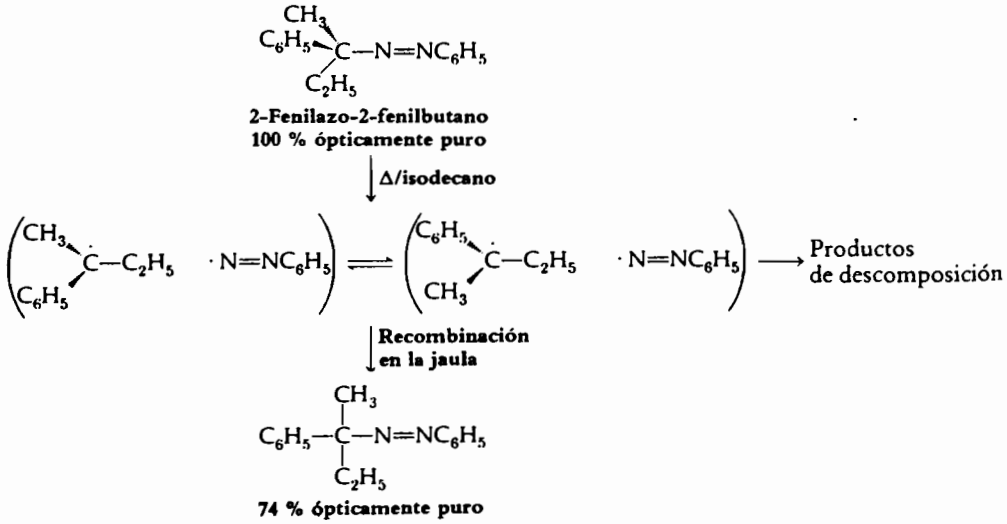
Peróxido de apocanforilo

Los resultados estereoquímicos de ciertas reacciones radicalarias en disolución se han relacionado con lo que se conoce como un *efecto de jaula*. Consideremos la posible evolución de un par de radicales libres formados en disolución por homólisis. Las dos especies pueden permanecer a una distancia próxima a la de enlace y recombinarse rápidamente —antes de que tenga lugar cambio configuracional alguno— para producir una molécula que es idéntica en todos los aspectos al reactivo original. Este tipo de proceso tiene lugar seguramente tanto en reacciones iónicas como radicalarias, pero no puede detectarse experimentalmente.

$$R{-}R \longrightarrow \underbrace{(R\cdot \quad \cdot R)}_{\text{Par radicalario muy próximo}} \longrightarrow R{-}R$$

En el otro extremo se encuentra la situación en la que los componentes del par radicalario se separan y reaccionan independientemente. No obstante, resulta de particular interés el caso en que las dos especies radicalarias se separan algo, pero se mantienen dentro de una *jaula de disolvente*. Esta situación puede ocurrir cuando colisiones no reactivas con moléculas de disolvente actúan como una barrera frente a la salida de los radicales libres al medio general de reacción.

Un método experimental utilizado para detectar el efecto de jaula es estereoquímico. Se deja transcurrir la reacción hasta que se ha consumido cerca de un 50 por 100 de un reactivo ópticamente activo. Se recupera entonces el material que no ha sufrido alteración química, comparándose su pureza óptica con la que poseía antes de iniciarse la reacción. Cualquier pérdida de actividad óptica indica que se ha formado el par radicalario y que sus componentes han rotado uno respecto al otro, pero no han escapado de la jaula de disolvente. En uno de tales experimentos se encontró que el 2-fenilazo-2-fenilbutano se había racemizado un 26 por 100 durante la fragmentación del 40 por 100 del producto de partida.



PROBLEMA 18-16 **¿Cómo podría esperarse que la viscosidad del disolvente influyera en el efecto de jaula para una descomposición radicalaria particular?**

PROBLEMA 18-17 **Cuando se descompone en isooctano una mezcla de $CD_3N{=}NCD_3$ y $CH_3N{=}NCH_3$, se pierde nitrógeno gas y los productos dímeros que se recuperan de la fragmentación son etano y hexadeuterioetano, sin que se forme prácticamente nada de 1,1,1-trideuterioetano. En fase gaseosa se obtienen los tres etanos producto. Comente este resultado en términos de un efecto de jaula.**

C. Adición

La adición radicalaria a los enlaces múltiples carbono-carbono es de importancia económica considerable, dado que constituye la base de la mayoría de los procesos de polimerización vinílica (sec. 20-2). Normalmente, un iniciador radicalario se adiciona a una molécula de alqueno empezando una reacción en cadena. Puede adicionarse un gran número de moléculas de alqueno antes de que termine la cadena radicalaria. En el capítulo 20 consideraremos la preparación y propiedades de los polímeros.

$$\underset{\text{Peróxido de benzoílo (Iniciador)}}{(C_6H_5CO_2)_2} \xrightarrow{\Delta} 2C_6H_5\cdot + 2CO_2$$

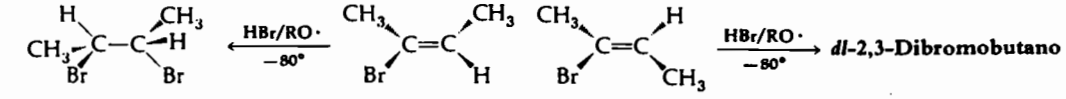
$$C_6H_5\cdot + \underset{\text{Estireno}}{CH_2{=}CHC_6H_5} \longrightarrow C_6H_5CH_2\dot{C}HC_6H_5 \xrightarrow{n\,C_6H_5CH=CH_2}$$

$$C_6H_5\left(CH_2\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{C}}H-\right)_n CH_2CH_2C_6H_5$$

Poliestireno

PROBLEMA 18-18 **¿Por qué el aducto inicial de la formación de poliestireno catalizada por peróxido de benzoílo es $C_6H_5CH_2\dot{C}HC_6H_5$ y no $\cdot CH_2CH(C_6H_5)_2$?**

La adición radicalaria de bromuro de hidrógeno se ha estudiado con gran detalle. Si bien los procesos radicalarios transcurren usualmente con estereoselectividad escasa o nula, la adición de bromuro de hidrógeno a un alqueno que ya posea un átomo de bromo puede exhibir un grado de estereoselectividad variable. Cuando se adiciona HBr al 2-bromo-2-buteno a −80°, predomina la adición anti. A 25° se pierde la estereoselectividad y tanto el isómero *Z* como el *E* conducen a la misma mezcla de productos. En cualquier caso, la reacción es *regioespecífica* y transcurre a través del intermedio radicalario más estable (sec. 18-2*A*).



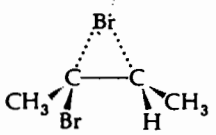
2-Bromo-2-buteno

$\downarrow$ HBr/25°

***meso*-2,3-Dibromobutano + *dl*-2,3-Dibromobutano**

22 % **78 %**

Se ha atribuido la estereoselectividad a la formación de un radical bromo ponteado (recordemos el ion bromonio, sec. 11-3*A*) que es relativamente estable a −80°. A 25°, los intermedios cíclicos de los isómeros *Z* y *E* se equilibran más rápidamente de lo que tiene lugar la abstracción de hidrógeno.

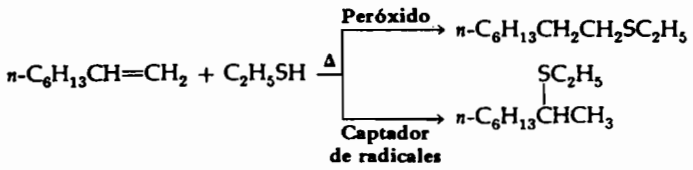


Radical libre ponteado

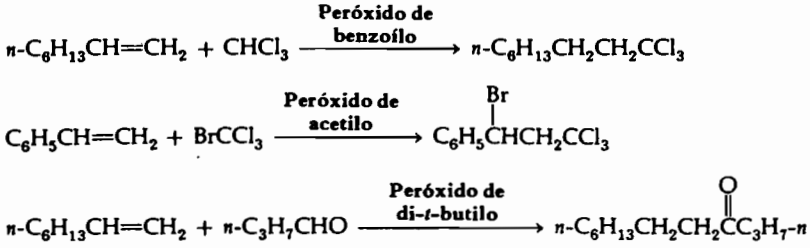
PROBLEMA 18-19 **Cuando se lleva a cabo la adición radicalaria de HBr al *Z*- o *E*-2-bromo-2-buteno utilizando una concentración baja de HBr, se pierde la estereoselectividad, incluso a −80°. Dé una explicación para este hecho experimental.**

PROBLEMA 18-20 **La sustitución radicalaria por bromo sobre el 1-bromo-2-metilbutano produce 1,2-dibromo-2-metilbutano. Si el producto de partida es ópticamente activo, el producto muestra un elevado grado de retención de configuración. Explique esta estereoespecificidad, poco usual para un proceso radicalario.**

Los tioles se adicionan a los alquenos de forma análoga al bromuro de hidrógeno. Predomina la adición anti-Markownikoff excepto si se toman precauciones especiales para inhibir el mecanismo radicalario.



Las reacciones de adición que forman nuevos enlaces carbono-carbono pueden tener importancia sintética. Los radicales derivados de aldehídos y de halogenometanos son típicos en este sentido. A menudo es necesario utilizar un gran exceso del reactivo para minimizar la polimerización resultante de la adición del radical alquilo intermedio al alqueno no reaccionado.



PROBLEMA 18-21 **Prediga el principal producto de cada una de las siguientes reacciones radicalarias:**

a $CH_3CH_2CH{=}CH_2 + CH_3COCH_3 \xrightarrow{\text{Peróxido de acetilo}}$

b $n\text{-}C_6H_{13}CH{=}CH_2 + CCl_4 \xrightarrow{\text{Peróxido de acetilo}}$

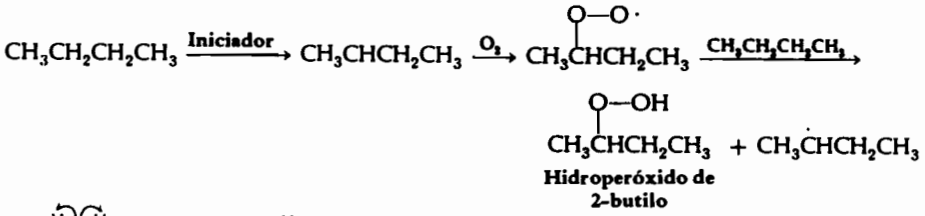
c $CH_2{=}CH_2 + CF_3I \xrightarrow{\text{Peróxido de benzoílo}}$

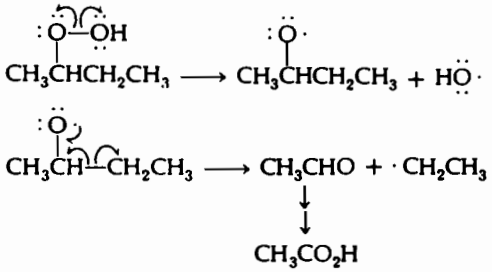
d $n\text{-}C_6H_{13}CH{=}CH_2 + (CH_3)_2CHOH \xrightarrow{\text{Peróxido de di-}t\text{-butilo}}$

e $CH_3CH_2CH{=}CH_2 + n\text{-}C_4H_9CHO \xrightarrow{\text{Peróxido de benzoílo}}$

D. Oxidación

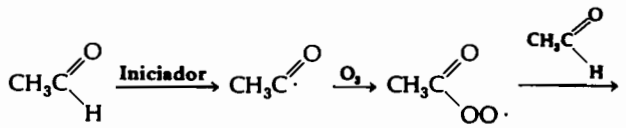
Se cree que muchas reacciones de oxidación-reducción de compuestos orgánicos transcurren por mecanismos radicalarios. La oxidación industrial de hidrocarburos se lleva a cabo a temperaturas elevadas en presencia de aire. La formación térmica de radicales libres, a menudo en presencia de iniciadores añadidos, inicia procesos en cadena que conducen a hidroperóxidos. La ruptura de los enlaces oxígeno-oxígeno de los hidroperóxidos y la degradación de los radicales alcoxilo resultantes producen aldehídos y cetonas, que se oxidan posteriormente a ácidos carboxílicos. El ácido acético se forma a partir del butano mediante esta secuencia, en un importante proceso industrial.

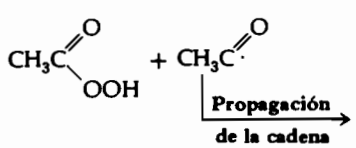


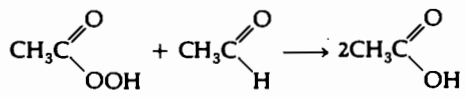


PROBLEMA 18-22 **La oxidación industrial de hidrocarburos que contienen una elevada concentración de pentano y hexano produce mezclas de los ácidos fórmico, acético y propiónico. Indique el origen de estos productos.**

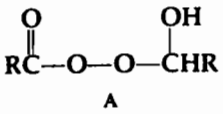
La oxidación de un aldehído a un ácido carboxílico se inicia con la formación radicalaria de un peroxiácido. La abstracción del hidrógeno aldehídico inicia el proceso en cadena. El ácido carboxílico se forma en realidad mediante una reacción de desproporción entre el peroxiácido y el aldehído en una secuencia en la que probablemente no intervienen radicales.







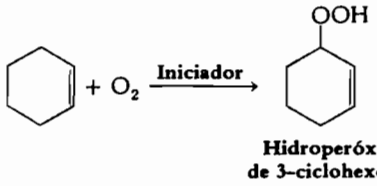
PROBLEMA 18-23 **Se cree que la reacción de desproporción entre un aldehído y un peroxiácido transcurre a través del aducto A. Indique cómo puede formarse este aducto y cómo puede conducir a dos moléculas de ácido carboxílico.**



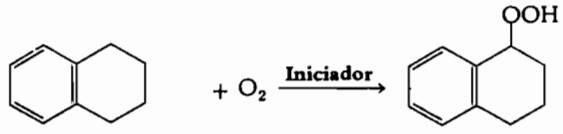
A

La oxidación lenta de los compuestos en presencia de oxígeno se conoce como *autooxidación*. El deterioro de la mayoría de materiales orgánicos al ser expuestos al aire y a la luz del sol es debida en gran parte a autooxidación fotosensibilizada. Normalmente se incluyen antioxidantes (sec. 18-2*B*) en las formulaciones de los materiales de plástico y goma para reducir este proceso de degradación.

Los hidrocarburos insaturados experimentan autooxidación a causa de que sus átomos de hidrógeno alílicos son abstraídos con facilidad. La secuencia es iniciada por la luz (cap. 21) o por trazas de iniciadores radicalarios presentes en el aire. El oxígeno no inicia estos procesos, dado que no es un buen reactivo abstractor de hidrógeno.



Hidroperóxido de 3-ciclohexenilo



Tetralina (1,2,3,4-Tetrahidronaftaleno)

Hidroperóxido de α-tetralilo

La autooxidación es responsable del secado de muchas clases de pinturas. Los aceites secantes presentes en los materiales de recubrimiento son aceites vegetales insaturados, como el aceite de linaza (tabla 17-2) y el aceite de Aleurites. La autooxidación produce radicales libres alílicos que dimerizan produciendo polímeros duros de elevado peso molecular.

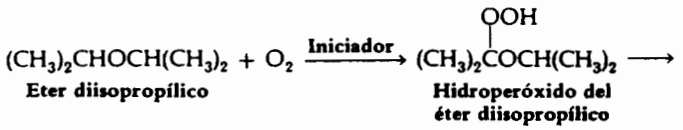
PROBLEMA 18-24 **El aceite de Aleurites, que contiene un elevado porcentaje del ácido graso 9,11,13-octadecatrienoico, es mejor secante para pinturas que el aceite de linaza (tabla 17-2). ¿Qué característica estructural puede justificar este hecho?**

El enranciamiento de los alimentos es también resultado de la autooxidación. Las cadenas de los ácidos grasos insaturados de los lípidos (cap. 17) se oxidan y degradan produciendo ácidos carboxílicos de bajo peso molecular, la mayoría de los cuales tienen olores muy desagradables. Para minimizar este tipo de deterioro se añaden antioxidantes a las comidas preparadas. La mayoría de los aceites vegetales contienen pequeñas cantidades de tocoferoles (sec. 11-5*C*), antioxidantes fenólicos naturales de origen terpénico. Se cree que el tocoferol (vitamina E)

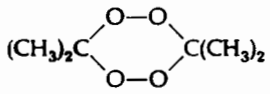
inhibe la oxidación radicalaria de las membranas lipídicas y, de esta manera, puede estar relacionado con la inhibición del envejecimiento.

PROBLEMA 18-25 **Indique de qué manera la autooxidación de un aceite que contenga ácido linolénico puede conducir a ácido 3-hexenoico, un componente de olor desagradable de muchos aceites vegetales rancios.**

Los éteres forman con facilidad peróxidos e hidroperóxidos por autooxidación. Estos productos de oxidación pueden ser extremadamente explosivos y constituyen una preocupación cuando se utilizan éteres en el laboratorio. El éter etílico, muy utilizado como disolvente, se trata con un antioxidante antes de su almacenamiento en latas o botellas. Es mejor no dejar abiertos durante períodos largos de tiempo recipientes que contengan éter en las estanterías del laboratorio. El éter diisopropílico forma peróxidos más fácilmente que los otros éteres comunes.



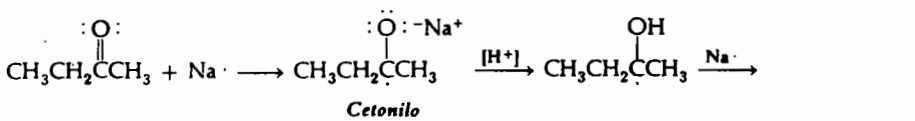
Eter diisopropílico — Hidroperóxido del éter diisopropílico



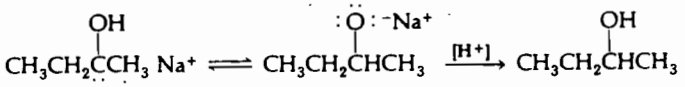
Peróxido del éter diisopropílico

E. Reducción

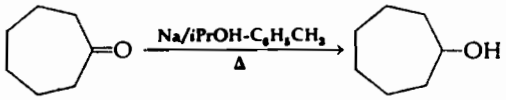
Las reacciones que utilizan un metal como fuente de electrones se encuentran entre los métodos más antiguos para la reducción de compuestos orgánicos, y en particular de los que poseen un sistema electrónico π. Antes del desarrollo de los hidruros metálicos, se utilizaba mucho la reducción de grupos carbonilo con metales alcalinos. Las reducciones con metales alcalinos se conocen como *reducciones con metales en disolución*, ya que la disolución del metal tiene lugar a medida que transcurre la reducción. La reducción de un grupo carbonilo se inicia con la transferencia de un electrón al grupo carbonilo desde el metal. Se forma un anión radical, conocido comúnmente como un *cetonilo*, al tiempo que el átomo metálico se oxida al catión correspondiente. La posterior protonación produce una especie radicalaria eléctricamente neutra que se reduce a carbanión mediante un segundo átomo metálico. La reducción *no* es debida a la producción de hidrógeno molecular.



Cetonilo



Las reducciones de grupos carbonilo se llevan a cabo normalmente utilizando como disolventes alcoholes o aminas (incluyendo el amoniaco líquido), de manera que el disolvente pueda aportar el protón requerido. Los aldehídos, cetonas y ésteres se reducen fácilmente por este método. Los dobles enlaces aislados no resultan afectados, aunque pueden reducirse los dobles enlaces conjugados. La adición a los alquinos de los componentes del hidrógeno utilizando sodio en amoniaco líquido transcurre estereoespecíficamente en anti. Este hecho contrasta con la adición sin de la hidrogenación catalítica.



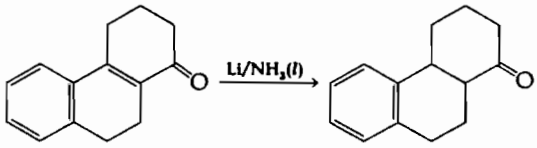
Cicloheptanona **Cicloheptanol**

$$n\text{-}C_6H_{13}CO_2C_2H_5 \xrightarrow[\Delta]{Na/EtOH} n\text{-}C_6H_{13}CH_2OH$$

Heptanoato de etilo **1-Heptanol**

$$CH_3(CH_2)_3C{\equiv}C(CH_2)_3CH_3 \xrightarrow{Na/NH_3(l)} CH_3(CH_2)_3CH{=}CH(CH_2)_3CH_3$$

5-Decino ***E*-5-Deceno (trans)**



Si el anión radical está estabilizado o no existe una fuente de protones fácilmente asequible, puede tener lugar la dimerización del intermedio. La reacción de dimerización es particularmente favorable en disolventes apróticos y con metales como aluminio, cinc y magnesio que forman disales. (Estos metales se utilizan comúnmente en forma de *amalgama*, la aleación del metal con mercurio.) El dímero es el dialcóxido de un 1,2-diol. Su protonación conduce a un pinacol.

$$(C_5H_5)_2C{=}\ddot{O} \xrightarrow{K/Et_2O} (C_6H_5)_2\dot{C}{-}\ddot{O}:{}^-K^+$$

Benzofenona **Cetonilo de la benzofenona**

$$2(C_6H_5)_2\dot{C}{-}\ddot{O}:{}^-K^+ \longrightarrow K^+:\ddot{O}:{}^- \;\; :\ddot{O}:{}^-K^+ \;\; (C_6H_5)_2C(OH){-}C(OH)(C_6H_5)_2 \xrightarrow{H_2O} (C_6H_5)_2C(OH){-}C(OH)(C_6H_5)_2$$

Benzopinacol

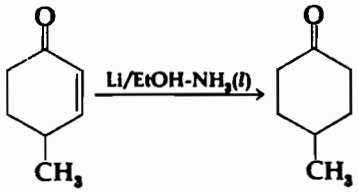
$$2CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3 \xrightarrow[2)\ H_2O]{1)\ Mg(Hg)/C_6H_6/\Delta} (CH_3)_2C(OH){-}C(OH)(CH_3)_2$$

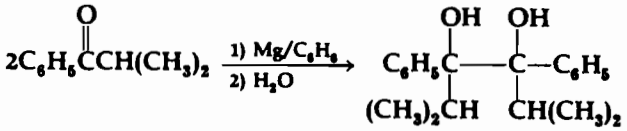
Pinacol

PROBLEMA 18-26 **Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:**

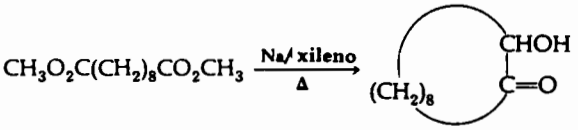
a $CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CO_2Et \xrightarrow{Na/EtOH}$

$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7CH_2OH$

b 

c 

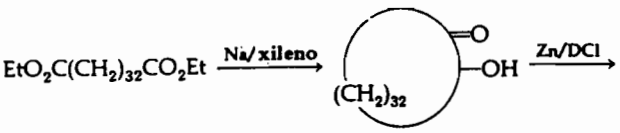
Los ésteres experimentan una reducción bimolecular parecida, conocida como *reacción aciloínica*. El producto de reacción es una α-hidroxicetona (una aciloína). Este proceso ha resultado de particular utilidad para la síntesis de estructuras cíclicas con anillos grandes.

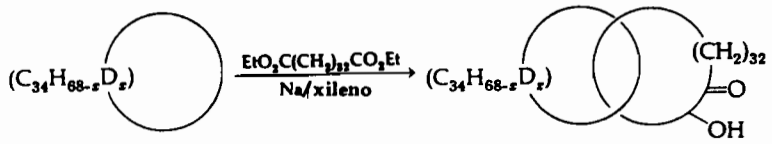


Aciloína cíclica

PROBLEMA 18-27 **Proponga un mecanismo para la reacción aciloínica. Observe que hacen falta cuatro átomos de sodio para la dimerización de dos grupos éster.**

La reacción aciloínica se ha utilizado para la preparación de un nuevo tipo de estructuras conocidas como *catenanos* —dos o más anillos unidos como los eslabones de una cadena—. Se redujo la aciloína de un diéster de cadena larga mediante la reducción de Clemmensen, obteniéndose un anillo C_{34} marcado con deuterio. Se utilizó entonces este compuesto cíclico como constituyente del disolvente en que se llevó a cabo una segunda reacción aciloínica. Alrededor de un 1 por 100 del cierre del segundo anillo tuvo lugar a través del anillo original marcado con deuterio, formándose un catenano.

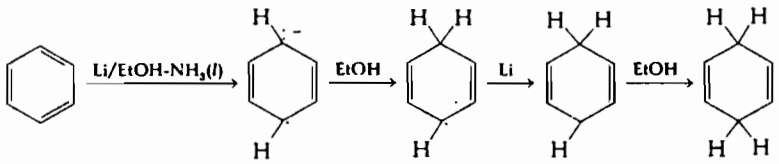


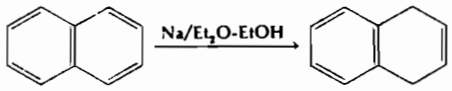


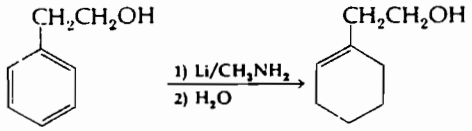
Catenano

La reducción de anillos aromáticos con sodio o litio metálicos es un método muy útil para la producción de compuestos dihidrogenados o tetrahidrogenados

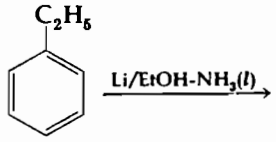
(la *reducción de Birch*). La reacción se lleva a cabo normalmente en amoniaco líquido. Cuando está presente alcohol como fuente de protones, se forma el producto dihidrogenado no conjugado. Con una fuente de protones más débil, como una amina, la reducción transcurre hasta el ciclohexeno. Los sustituyentes alquilo y alcoxilo se encuentran normalmente en uno de los átomos de carbono insaturados del compuesto tetrahidrogenado. En algunos casos, también puede realizarse la reducción completa a compuesto hexahidrogenado.

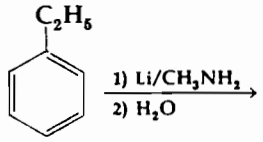


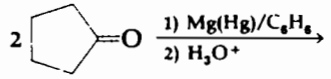


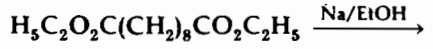


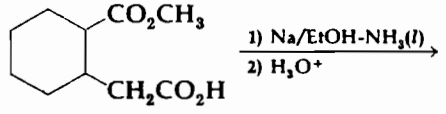
PROBLEMA 18-28 **Dibuje las fórmulas estructurales de los principales productos que pueden esperarse de cada una de las siguientes reacciones:**

a 

b 

c 

d 

e 

18-4 RESUMEN

Un radical libre es una especie química que posee un electrón desapareado. La mayoría de los radicales orgánicos son intermedios de elevada reactividad. Los radicales libres se forman por homólisis de enlaces químicos promovida generalmente por calor o luz. Una especie radicalaria puede promover la formación de otro radical libre a través de diversas reacciones de abstracción atómica y adición. Muchos procesos radicalarios son reacciones en cadena en las que cada paso que conduce a producto genera un radical libre que propaga la secuencia.

La reactividad en procesos radicalarios está relacionada con las energías de los enlaces que se rompen o forman, así como con factores estéricos. Los radicales libres se clasifican como persistentes si poseen vidas medias relativamente largas, independientemente de su estabilidad termodinámica intrínseca. Los efectos de sustituyente y de disolvente sobre la reactividad de estas especies eléctricamente neutras son relativamente pequeños, aunque se han propuesto en algunos casos estados de transición polares.

Los procesos radicalarios son iniciados por calor, luz o por otros radicales libres. Los peróxidos de diacilo y de dialquilo, así como los compuestos azo, se encuentran entre los iniciadores radicalarios más comunes. Las reacciones de sustitución, adición y fragmentación son muy parecidas a los procesos iónicos que hemos estudiado anteriormente. Las oxidaciones y reducciones implican normalmente la transferencia electrónica desde o hacia un metal del medio.

La autooxidación por oxígeno atmosférico es un proceso de degradación común de los compuestos orgánicos. Los hidroperóxidos formados inicialmente experimentan la ruptura del enlace O—O, conduciendo a la formación de más radicales. Finalmente, la ruptura de enlaces carbono-carbono conduce a la producción de aldehídos, cetonas y, luego, ácidos carboxílicos. Los ácidos grasos insaturados se degradan mediante este proceso.

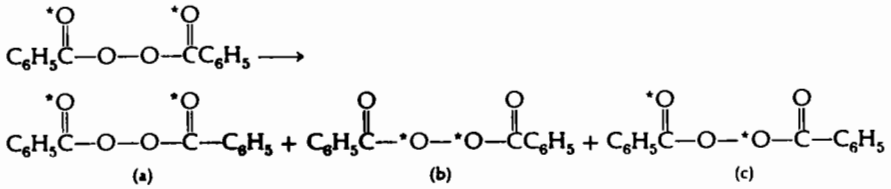
Pueden llevarse a cabo reducciones que utilizan metales como fuente de electrones sobre diversos compuestos insaturados. Los compuestos bencenoides se reducen normalmente a sus dihidro- o tetrahidroderivados. En algunos casos, la reducción se ve acompañada de dimerización. Los compuestos que contienen grupos carbonilo se reducen a alcoholes, aunque la dimerización puede conducir a pinacoles a partir de aldehídos y cetonas y a aciloínas a partir de ésteres.

18-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

18-29 Explique las velocidades relativas de adición radicalaria de BHr a los siguientes alquenos:

Alqueno	Velocidad relativa
Etileno	1
Propeno	15
1-Buteno	20
2-Buteno	69
2-Metilpropeno	286

18-30 La sugerencia de que el peróxido de benzoílo se descompone a través de un radical benzoiloxilo se vio apoyada al observar el cambio de posición de isótopo en el peróxido marcado con ^{18}O.



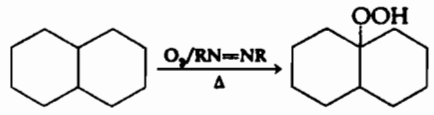
a Indique de qué manera el cambio de posición del isótopo es coherente con la propuesta mecanística.

b Se ha señalado que un mecanismo concertado no radicalario también podría justificar el cambio de posición. Indique tal mecanismo no radicalario.

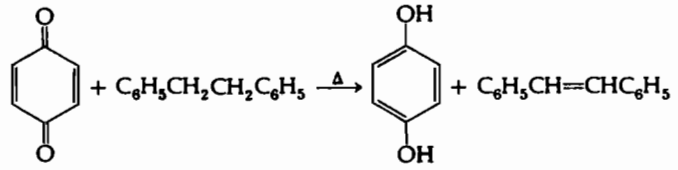
***18-31** El 2,4,6-tri-*terc*-butilfenol, oxidado con radicales peroxilo en presencia de 1,3-butadieno, da un producto altamente coloreado ($C_{40}H_{64}O_2$). El complejo espectro de RMN de este producto indica un total de seis protones olefínicos. Una característica de la región 1-2 ppm es la presencia de un par de agudos singletes *terc*-butílicos con una relación de área de 2 : 1. Proponga una estructura para este producto y comente su formación.

18-32 Formule mecanismos razonables para las siguientes reacciones:

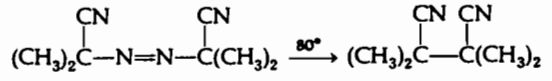
a



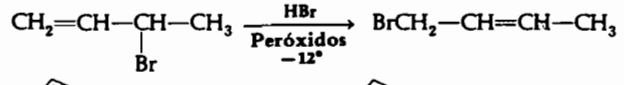
b



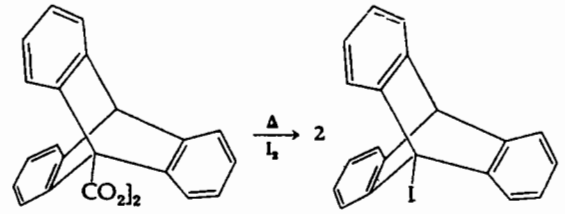
c



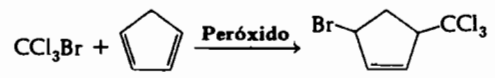
d

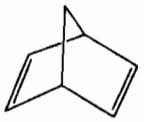
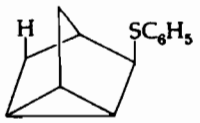


e



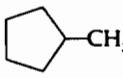
f

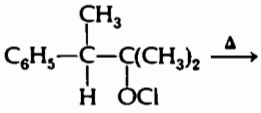


g C_6H_5SH +  $\xrightarrow{\text{Peróxidos}}$ 

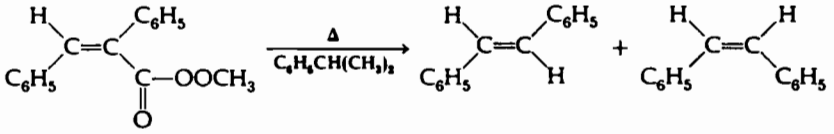
h $[CH_2{=}CH(CH_2)_4CO_2]_2 \xrightarrow[C_6H_5CH_3]{\Delta}$

$CH_2{=}CH(CH_2)_3CH_3 + CH_2{=}CHCH_2CH_2CH{=}CH_2 +$

$CH_2{=}CH(CH_2)_8CH{=}CH_2 +$  +  $+ C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5$

i 

Opticamente activo **Racémico**

j 

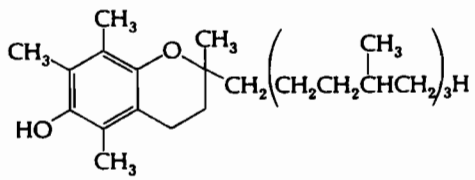
k $CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_3 \xrightarrow[(C_6H_5CO_2)_2]{NBS} CH_3CH_2\underset{\displaystyle Br}{\underset{|}{C}}HCH{=}CHCH_3$

l $C_6H_5CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow[(C_6H_5CO_2)_2]{SO_2Cl_2} C_6H_5\underset{\displaystyle Cl}{\underset{|}{C}}HCH_2CH_3$

m $(CH_3)_3CH + CCl_4 \xrightarrow[\Delta]{[(CH_3)_2CO]_2} (CH_3)_3CCl + HCCl_3$

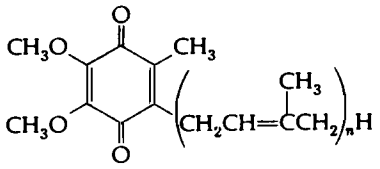
18-33

a Se ha dedicado mucho interés al estudio del posible papel de la vitamina E en la prevención del envejecimiento en los mamíferos. Se sabe que la vitamina E es un antioxidante natural, por lo que podría inhibir la degradación radicalaria de los materiales celulares. Indique de qué manera podría actuar la vitamina E como inhibidor de una cadena radicalaria.



Vitamina E

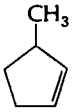
b A menudo puede utilizarse la coenzima Q para tratar las enfermedades causadas por la deficiencia de vitamina E. Indique de qué manera puede actuar esta coenzima como captadora de radicales libres tras la reducción de la quinona.

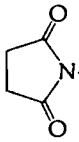


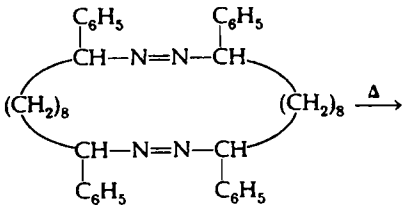
Coenzima Q

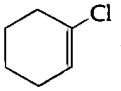
18-34 Prediga el principal producto de cada una de las siguientes reacciones:

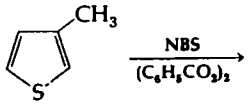
a $CH_3CHO + CH_2{=}CHCH_2O_2CCH_3 \xrightarrow[\Delta]{(C_6H_5CO_2)_2}$

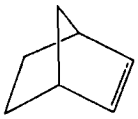
b $C_6H_5SH +$  $\xrightarrow[\Delta]{[(CH_3)_2CO]_2}$

c  $+ C_6H_5CH_2CH{=}CHCH_3 \xrightarrow{\text{Peróxidos}}$

d 

e $C_6H_5SH +$ 

f 

g  $+ CCl_4 \xrightarrow[\Delta]{(C_6H_5CO_2)_2}$

19 TRANSPOSICIONES MOLECULARES

19-1 TRANSPOSICION HACIA UN ATOMO DEFICIENTE EN ELECTRONES

A. Migración a un centro carbocatiónico. B. Aptitud migratoria y transposición pinacolínica. C. Estereoquímica. D. Migración hacia un carbeno. E. Migración a nitrógeno. F. Migración a oxígeno. G. Migración desde boro. H. Carbocationes pentacoordinados.

19-2 TRANSPOSICIONES POR RADICALES LIBRES Y ANIONICAS

A. Transposiciones por radicales libres. B. Transposiciones aniónicas.

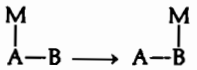
19-3 CONSIDERACIONES SOBRE LA SIMETRIA DE LOS ORBITALES

A. Transposiciones sigmatrópicas. B. Transposiciones electrocíclicas. C. Análisis Möbius-Hückel de las reacciones pericíclicas.

19-4 RESUMEN

19-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

En la mayoría de las reacciones orgánicas ocurren cambios en los grupos funcionales, mientras que el esqueleto molecular permanece inalterado. Nos hemos encontrado, no obstante, con algunos ejemplos en los que algunos grupos funcionales migran en el interior de moléculas, resultando modificados los esqueletos carbonados. Tales transformaciones se conocen como *transposiciones moleculares*. Los tipos más comunes de transposiciones tienen lugar por migración de un grupo desde un átomo a otro de la misma molécula.



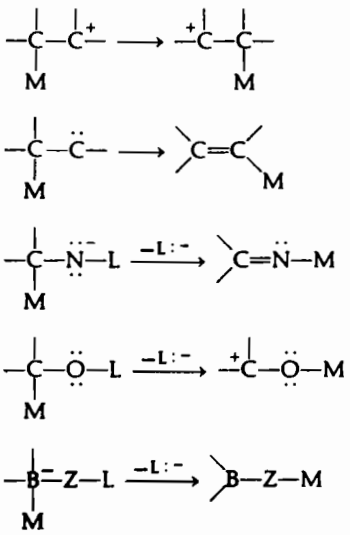
Las transposiciones moleculares no se consideran normalmente como una clase separada de reacciones orgánicas. En general, implican sustituciones intramoleculares de características similares a las de sus análogas intermoleculares. En este capítulo se considerarán muchas de las características comunes a estos procesos.

19-1 TRANSPOSICION HACIA UN ATOMO DEFICIENTE EN ELECTRONES

La migración de un grupo desde un átomo a otro que es deficiente en electrones es el tipo más común de transposición molecular. El átomo desde el que se inicia la migración —*el origen de la migración*— y el átomo al que se dirige el grupo que migra —*el término de la migración*— son normalmente adyacentes; es decir, las migraciones 1,2 son las más importantes. El átomo deficiente en electrones hacia el que se produce la migración puede estar cargado o ser eléctricamente neutro (fig. 19-1).

FIGURA 19-1

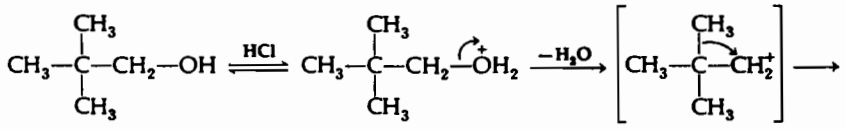
Transposiciones 1,2 típicas.



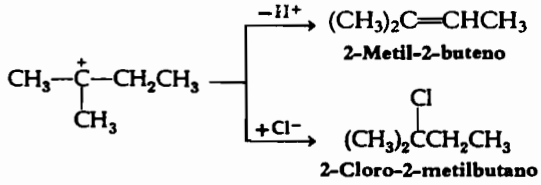
A. Migración a un centro carbocatiónico

Vimos en capítulos anteriores que las reacciones que transcurren a través de un intermedio carbocatiónico pueden conducir a productos de sustitución, eliminación o adición en los que el esqueleto carbonado ha experimentado transposición. El producto de transposición es abundante cuando el carbocatión puede convertirse en un ion más estable mediante el desplazamiento 1,2 de un grupo adyacente. Estas migraciones hacia un átomo de carbono deficiente en electrones se clasifican en sentido amplio como *transposiciones de Wagner-Meerwein*.

Se ha estimado que en la conversión de un carbocatión primario en uno secundario o en la conversión de un carbocatión secundario en uno terciario se liberan aproximadamente 16 kcal/mol (67 kJ/mol). La reacción del alcohol neopentílico es particularmente ilustrativa sobre la fuerza motriz que conduce a la transposición. El catión primario neopentilo, propuesto a menudo para este proceso, posee una vida media muy corta y puede que ni siquiera sea un intermedio. La migración intramolecular de un grupo metilo conduce a un catión terciario a una velocidad considerablemente más rápida que la de la reacción intermolecular con el disolvente. Los productos poseen casi siempre la estructura transpuesta.

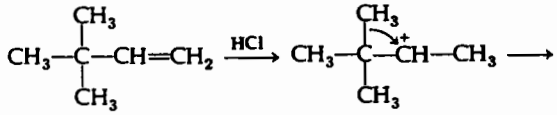


Alcohol neopentílico
(2,2-Dimetil-1-propanol)

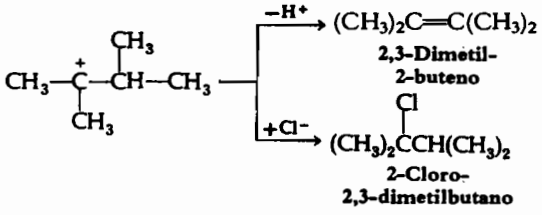


2-Metil-2-buteno

2-Cloro-2-metilbutano



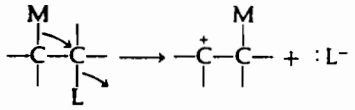
3,3-Dimetil-1-buteno



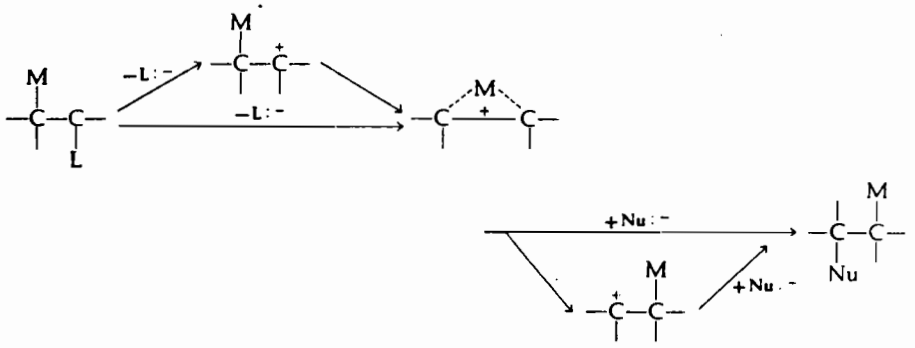
2,3-Dimetil-2-buteno

2-Cloro-2,3-dimetilbutano

El mecanismo general de estas transposiciones transcurre usualmente mediante la formación inicial de un centro deficiente en electrones (el término de la migración). Otra posibilidad es que la migración sea concertada con la partida del grupo saliente. El grupo que migra actuaría como un nucleófilo interno al desplazar al grupo saliente.

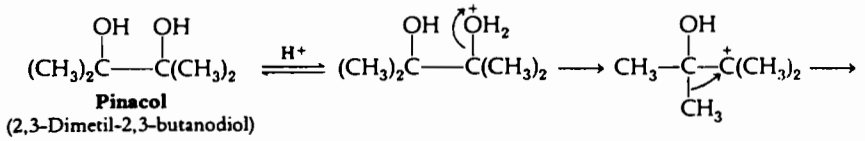


En ambos mecanismos posibles el grupo que migra debe actuar como puente entre el origen y el término de la migración. Se han dedicado muchos esfuerzos a averiguar si este ion ponteado es un estado de transición o un intermedio. Nos hemos encontrado ya con una cuestión similar en la discusión de los efectos de grupo vecino (sec. 9-4*C*).

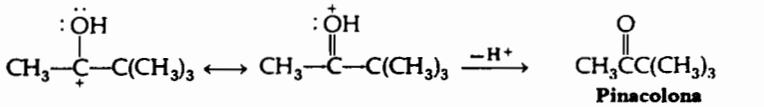


B. Aptitud migratoria y transposición pinacolínica

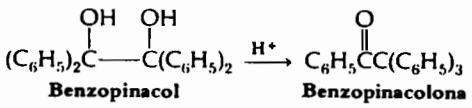
La deshidratación de los pinacoles (1,2-dioles, sec. 18-3*E*) suministró algunos de los primeros ejemplos de transposiciones moleculares. Al tratar los pinacoles con ácido, se pierde un mol de agua, obteniéndose un aldehído o cetona de estructura transpuesta. Esta reacción —la *transposición pinacolínica*— se cree que implica la formación inicial de un carbocatión seguida de la migración de un grupo alquilo o arilo o de un hidruro. El átomo de oxígeno hidroxílico restante confiere estabilidad al nuevo centro catiónico.



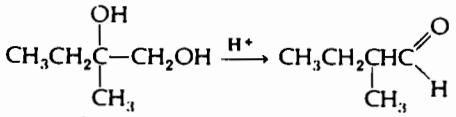
Pinacol
(2,3-Dimetil-2,3-butanodiol)



Pinacolona
(3,3-Dimetil-2-butanona)

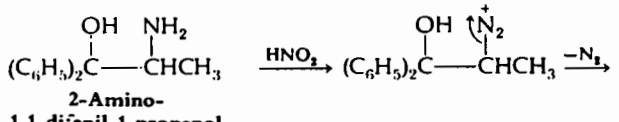


Benzopinacol **Benzopinacolona**

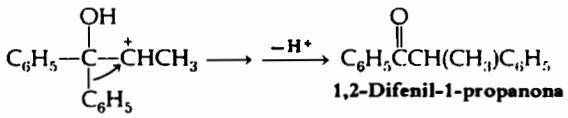


2-Metil-1,2-butanodiol **2-Metilbutanal**

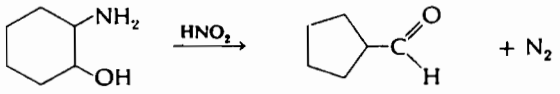
La desaminación de los α-aminoalcoholes conduce a una reacción muy parecida a la transposición pinacolínica, denominada a menudo *transposición semipinacolínica*. Se utiliza ácido nitroso para formar un ion alcanodiazonio (sec. 9-7*A*), el cual pierde nitrógeno con facilidad produciendo el intermedio carbocatiónico. Mediante esta transposición se ha llevado a cabo la expansión y la contracción de anillos de tamaño medio.



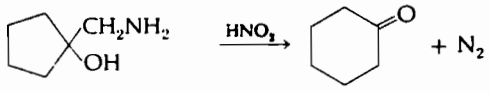
2-Amino-1,1-difenil-1-propanol



1,2-Difenil-1-propanona



2-Aminociclohexanol **Ciclopentanocarbaldehído**

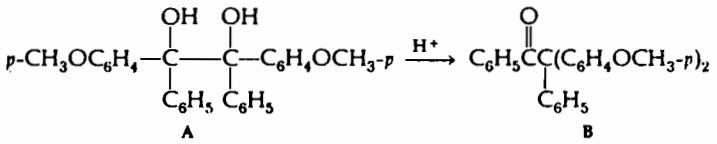


1-Aminometilciclopentanol **Ciclohexanona**

PROBLEMA 19-1 **Justifique el hecho de que cada una de las siguientes reacciones conduzca a la misma mezcla de pinacol y pinacolona: (i) epóxido del 2,3-dimetil-2-buteno más ácido acuoso, (ii) 3-amino-2,3-dimetil-2-butanol más ácido nitroso acuoso y (iii) 3-cloro-2,3-dimetil-2-butanol más nitrato de plata acuoso.**

La transposición pinacolínica se ha utilizado como modelo para estudiar las características de la migración a un centro carbocatiónico. Cuando se hace reaccionar con ácido un pinacol con dos grupos diferentes sobre el átomo de carbono carbinólico, pueden existir diferentes velocidades de migración, las denominadas *aptitudes migratorias*. Dado que la transposición implica el movimiento del grupo que migra *con sus electrones del enlace* hacia un centro deficiente en electrones, no debiera ser sorprendente encontrar que las aptitudes migratorias son mayores para los grupos en los que el átomo que migra es más rico en electrones.

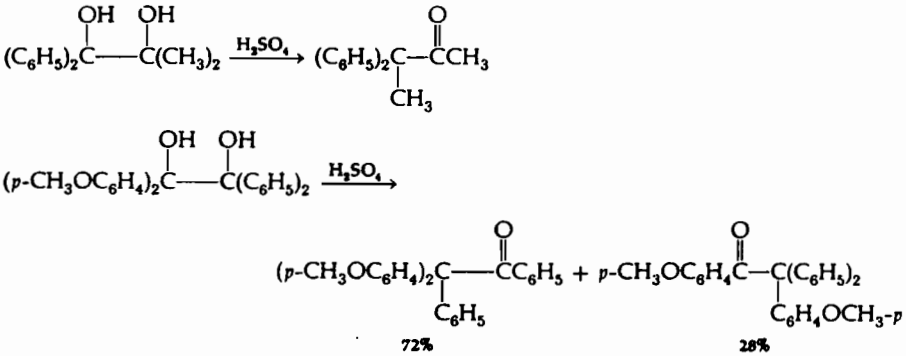
Consideremos, por ejemplo, el pinacol sustituido simétricamente **A**. La transposición transcurre dando **B** el producto de la migración del *p*-metoxifenilo (anisilo).



El anisilo posee una mayor aptitud migratoria que el fenilo debido a que el grupo metoxilo aumenta la densidad electrónica sobre el anillo aromático (sec. 13-2). Experimentos competitivos de esta clase han conducido a un orden general de aptitudes migratorias para la transposición pinacolínica:

p-anisilo > *p*-tolilo > fenilo > *terc*-alquilo > *pri*-alquilo > H

Cuando el pinacol no es simétrico, el grupo hidroxilo que se pierde generalmente pertenece al átomo de carbono que puede dar origen al carbocatión más estable. La dirección de la transposición viene entonces determinada en gran manera por la facilidad relativa de eliminación de los grupos hidroxilo. La transposición no ha de implicar necesariamente al grupo de mayor aptitud migratoria.



Las aptitudes migratorias siguen generalmente el orden comentado anteriormente, pero cualquier comparación en términos absolutos depende de la reacción y condiciones concretas. El *p*-anisilo, por ejemplo, migra 500 veces más deprisa que el fenilo en la transposición pinacolínica, pero sólo 1,5 veces más deprisa en la transposición semipinacolínica de un α-aminoalcohol. Ese resultado se ha atribuido a la mejor capacidad como grupo saliente del nitrógeno gaseoso respecto al agua e indica que los carbocationes intermedios pueden no ser idénticos incluso en reacciones tan similares como éstas.

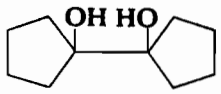
PROBLEMA 19-2 **Prediga el principal producto que se forma al tratar con ácido sulfúrico cada uno de los siguientes dioles:**

a 1-Fenil-1,2-etanodiol

b 1,1,2-Trifenil-1,2-propanodiol

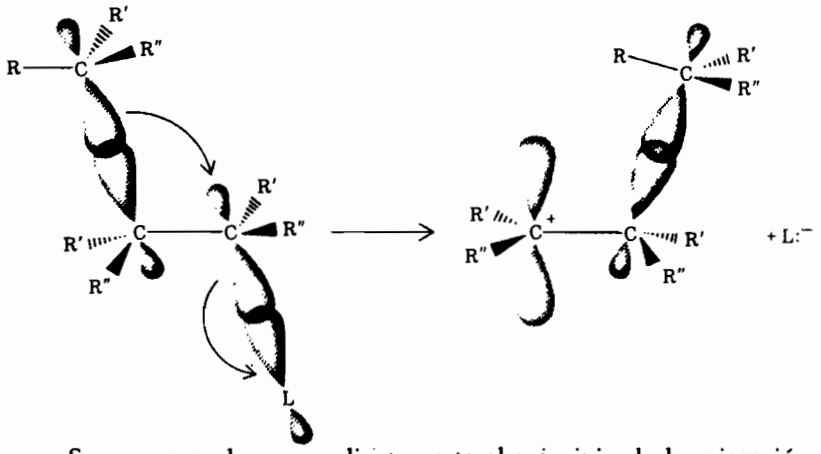
c 1,2-Propanodiol

d 1,1-Di-*p*-anisilo-2-fenilo-2-*p*-nitrofenilo-1,2-etanodiol

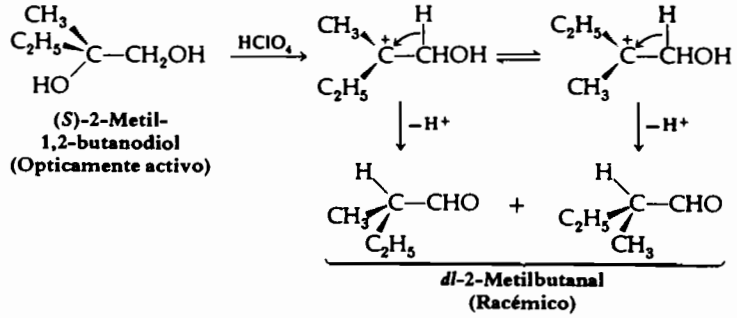
e 

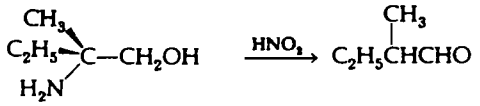
C. Estereoquímica

La estereoquímica asociada a las transposiciones moleculares depende de factores estéricos o conformacionales y del orden relativo de los procesos de ruptura y formación de enlaces. Una imagen de los orbitales participantes en la secuencia de la migración ilustra la predicción de que en un proceso concertado se retendrá la configuración del grupo que migra y se invertirá la configuración del término de la migración. Vemos aquí de nuevo la importancia de los factores estereoelectrónicos durante una reacción química (sec. 10-2*B*).



Se cree que el grupo saliente parte al principio de la migración en la mayoría de transposiciones de Wagner-Meerwein, de manera que la configuración del término de la migración depende de la vida media del catión intermedio. En la transposición del 2-metil-1,2-butanodiol ópticamente activo, la migración relativamente lenta del hidruro da tiempo para que se produzca la rotación del carbocatión, obteniéndose producto racémico. En el caso de una transposición análoga iniciada por desaminación, una reacción más rápida conduce a una significativa inversión de configuración en el término de la migración.

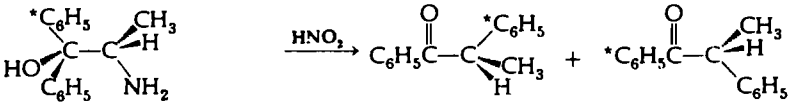




(*S*)-2-Amino-2-metil-1-butanol (Opticamente activo)

2-Metilbutanal (30 % de inversión)

La tendencia a la inversión en el término de la migración fue demostrada mediante un ingenioso experimento en el que podía transponerse un grupo fenilo marcado isotópicamente u otro no marcado. La transposición desaminante del 2-amino-1,1-difenil-1-propanol ópticamente activo transcurre con un 88 por 100 de inversión. Al marcar un grupo fenilo específico con ^{14}C, quedó claro que el grupo marcado migraba originando inversión en el término de migración y que el grupo no marcado lo hacía dando retención. Sólo intervenía un rotámero en el proceso de transposición.



1-(*R*)-2-(*S*)-2-Amino-1,1-difenil-1-propanol (*designa al fenilo marcado con ^{14}C)

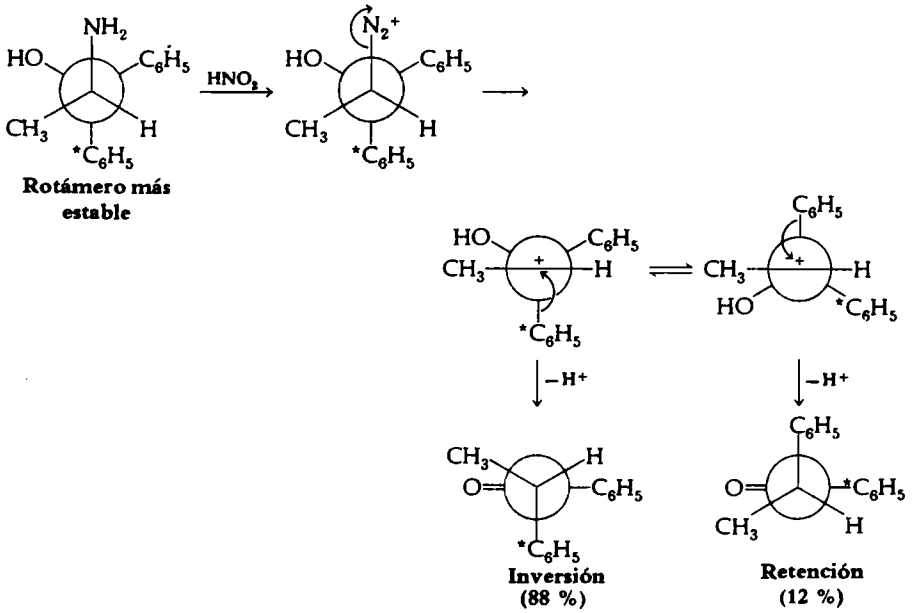
88 %

12 %

Podemos utilizar fórmulas de proyección de Newman para seguir el curso de esta transposición (fig. 19-2). Es de esperar que el rotámero alternado más estable sea aquel en que los dos grupos fenilo están adyacentes al átomo más pequeño, hidrógeno. La pérdida de nitrógeno gaseoso produce un carbocatión hacia el cual migra el fenilo. En el compuesto marcado como está indicado, la migración del

FIGURA 19-2

Curso estereoquímico de la transposición de 2-amino-1,1-difenil-propanol. (* Designa al grupo fenilo marcado con ^{14}C).



Rotámero más estable

Inversión (88 %)

Retención (12 %)

fenilo marcado conduce al producto de inversión. Una rotación de 60° del intermedio lleva a una conformación en la que el fenilo no marcado migra conduciendo al producto de retención. Los resultados dan soporte a la suposición del predominio de un rotámero.

PROBLEMA 19-3 **Se ha sugerido que el anterior experimento también es compatible con un intermedio catiónico en vez de la transposición mediante un mecanismo concertado. Comente el fundamento y la validez de esta sugerencia.**

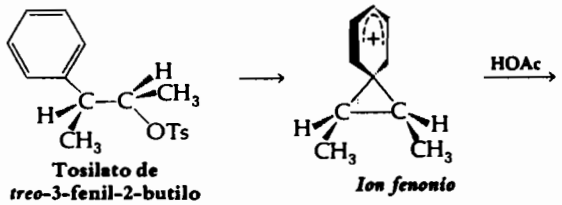
PROBLEMA 19-4 **Los dos diastereómeros del 2-amino-1-anisil-1-fenil-1-propanol que difieren entre sí en la configuración del átomo de carbono carbinólico se sometieron a desaminación-transposición. En un isómero, el 94 por 100 de la migración fue debida al grupo anisilo, mientras que en el otro isómero tuvo lugar un 88 por 100 de migración de fenilo. Justifique estos resultados utilizando fórmulas de proyección de Newman.**

PROBLEMA 19-5 **Al llevar a cabo la transposición desaminante del *treo*-1-amino-1-fenil-2-*p*-tolil-2-propanol, el grupo *p*-tolilo migra dando un producto con sólo un 42 por 100 de inversión en el término de migración. Justifique la diferencia entre este resultado y el del 2-amino-1,1-difenil-1-propanol.**

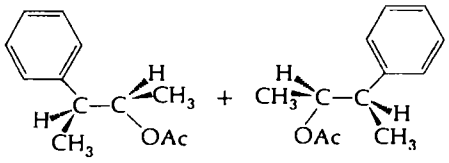
Hemos formulado transposiciones de Wagner-Meerwein como procesos por pasos en los que el grupo saliente parte antes de que se mueva el grupo que migra. También existen indicios de que un grupo aromático puede empezar a migrar antes de la marcha del grupo saliente. En ciertas reacciones de solvólisis-transposición, *el arilo da asistencia como grupo vecino,* haciendo que las velocidades de reacción sean más rápidas de lo que sería previsible.

La participación de los grupos arilo se dedujo de la observación del curso estereoquímico de la solvólisis del tosilato de 3-fenil-2-butilo en ácido acético (acetólisis). El tosilato *treo* conduce a un 96 por 100 de acetato *treo,* mientras que una reacción similar sobre el diastereómero *eritro* produce un 98 por 100 de acetato *eritro*. La solvólisis transcurre con retención, tal como es de esperar si tiene lugar participación de grupo vecino por el lado opuesto (sec. 9-4C).

La naturaleza exacta de esta participación del grupo arilo ha generado gran controversia y mucha experimentación. Actualmente se cree que un grupo aromático estabiliza el intermedio a través de la formación de un *ion fenonio*. El ion fenonio se representa como un espiro ciclopropano en el que el anillo aromático cargado positivamente se encuentra perpendicular al plano del ciclopropano. En muchos aspectos, la generación de un ion fenonio se parece a la formación del intermedio catiónico durante la sustitución electrófila aromática (sec. 13-2).



Tosilato de *treo*-3-fenil-2-butilo — ***Ion fenonio***

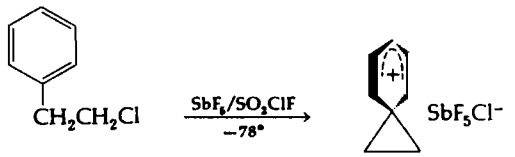


Acetato de *treo*-3-fenil-2-butilo

PROBLEMA 19-6 **Justifique la observación de que el brosilato de 3-*p*-metoxifenil-2-butilo se solvoliza en ácido acético 60 veces más deprisa que el brosilato de 3-fenil-2-butilo. (Un brosilato es un *p*-bromobencenosulfonato.)**

PROBLEMA 19-7 **Los tosilatos de *treo*- y *eritro*-3-fenil-2-butilo ópticamente activos se solvolizaron por separado en ácido acético hasta que cerca de un 60 por 100 se hubo convertido en producto. Se recuperó entonces el producto de partida que no había sufrido alteración química, encontrándose que el tosilato *treo* se había recemizado en un 94 por 100, mientras que el tosilato *eritro* era aún ópticamente puro. Indique de qué manera estos resultados prueban la existencia de un ion fenonio intermedio.**

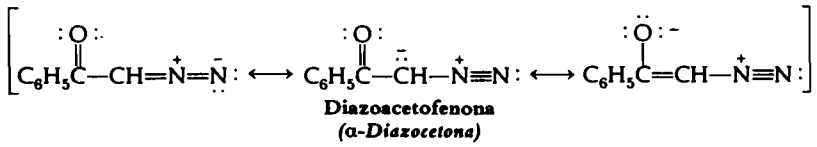
Se han obtenido recientemente pruebas espectroscópicas en apoyo del ion fenonio. La reacción del cloruro de 2-feniletilo con pentafluoruro de antimonio en cloruro de fluorosulfurilo a −78° produce un intermedio catiónico que posee características espectroscópicas de RMN a ^{13}C consistentes con la estructura de carga deslocalizada de un ion fenonio. El medio *superácido*, altamente iónico, favorece la formación de la sal del ion fenonio al encontrarse esencialmente libre de cualquier especie nucleófila que pueda destruir el catión de elevada reactividad. El desarrollo por parte de Olah de muchos de tales medios superácidos ha abierto una nueva área fascinante para el estudio de la química de los carbocationes.



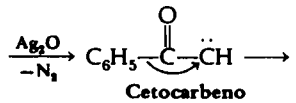
Cloruro de 2-feniletilo (1-Cloro-2-feniletano) **Ion etilenfenonio**

D. Migración a un carbeno

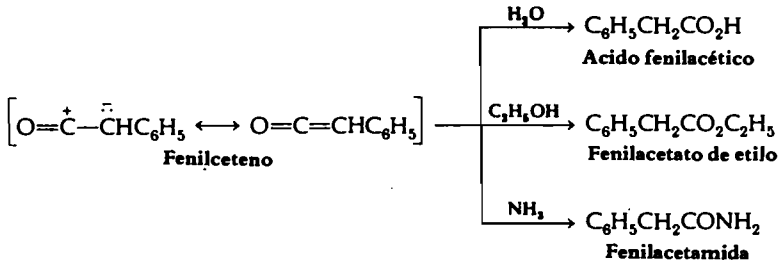
En la *transposición de Wolff*, una α-diazocetona pierde nitrógeno en presencia de óxido de plata o por irradiación de luz (cap. 21), produciendo un intermedio carbénico. La transposición de un grupo adyacente hacia un átomo de carbono deficiente en electrones conduce a un ceteno que reacciona rápidamente con el disolvente de la reacción. Cuando el disolvente es agua, un alcohol, o una amina, el producto final es un ácido carboxílico, un éster, o una amida, respectivamente.



Diazoacetofenona
(α-Diazocetona)



Cetocarbeno



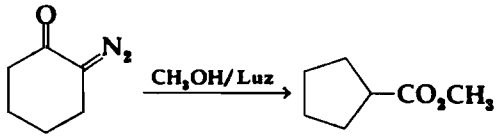
Fenilceteno

Acido fenilacético

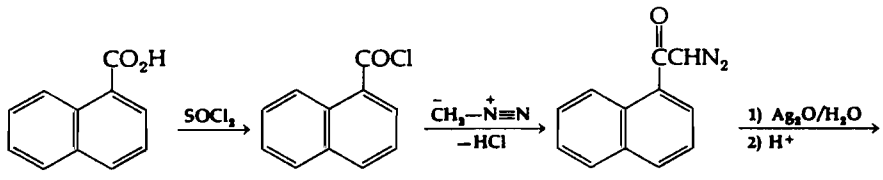
Fenilacetato de etilo

Fenilacetamida

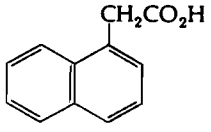
PROBLEMA 19-8 **La 2-diazociclohexanona experimenta en solución metanólica un interesante ejemplo de transposición de Wolff. Sugiera un mecanismo para esta reacción.**



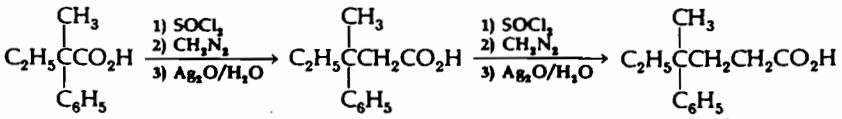
La *síntesis de Arndt-Eistert* es un procedimiento para la conversión de un ácido carboxílico en su homólogo inmediato superior utilizando una transposición de Wolff. El halogenuro de acilo derivado del ácido carboxílico se convierte en la α-diazocetona correspondiente por tratamiento con un exceso de diazometano, llevándose luego a cabo la transposición en medio acuoso.



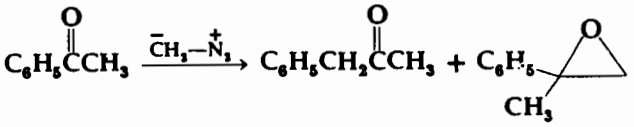
Acido α-naftoico



Acido α-naftilacético
80 %



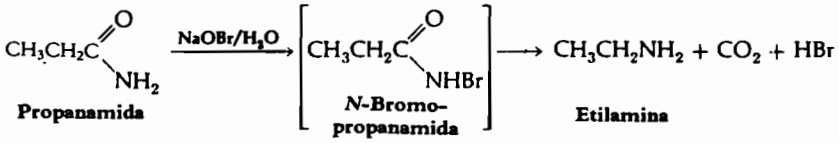
PROBLEMA 19-9 **Una reacción parecida a la síntesis de Arndt-Eistert puede utilizarse para convertir cetonas en sus homólogos inmediatos superiores. El mecanismo difiere en que la pérdida de nitrógeno produce un carbocatión hacia el que tiene lugar la migración. En esta reacción se obtienen a menudo epóxidos como productos secundarios. Sugiera un mecanismo para la secuencia:**

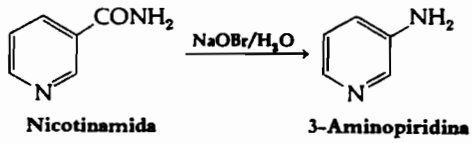


PROBLEMA 19-10 **Una transposición de Wolff es el paso clave en la conversión de una aldosa en el homólogo superior inmediato de un 2-desoxicarbohidrato. La reacción implica en realidad la homologación del ácido aldónico acetilado (sec. 15-2C). Proponga una secuencia sintética que explique la conversión de la D-glucosa en la correspondiente 2-desoxialdoheptosa por este método.**

E. Migración a nitrógeno

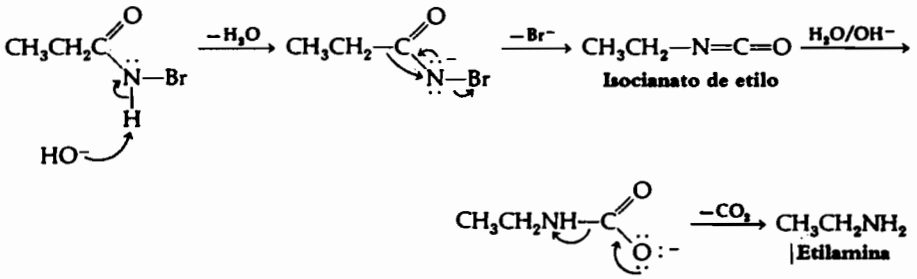
Un interesante grupo de transposiciones implica la migración hacia un átomo de nitrógeno deficiente en electrones. La *transposición de Hofmann* de las *N*-halogenoamidas es la transposición más común de este grupo, habiendo sido extensamente estudiada desde su descubrimiento por Hofmann en 1882. La reacción efectúa la conversión de una amina en una amina que posee un átomo de carbono menos.





La transposición de Hofmann transcurre a través de la formación de un anión de *N*-halogenoamida que se transpone a un isocianato con pérdida de bromuro. Se adiciona entonces agua al isocianato produciendo un ácido carbámico, que pierde con facilidad dióxido de carbono dando la amina. La reacción se lleva a cabo normalmente dejando reaccionar la amida con una solución acuosa básica de bromo (hipobromito sódico). La formación de anión, transposición al isocianato,

hidrólisis y descarboxilación conducen a la amina sin que se aísle ningún intermedio.

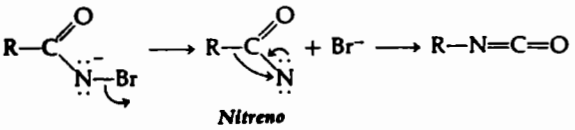


Se han obtenido pruebas considerables a favor del mecanismo propuesto. Tanto el intermedio *N*-halogenoaniónico como el isocianato se han aislado en ciertos casos. Se ha encontrado que la posterior transposición del *N*-halogenoanión transcurre en medio básico acuoso de manera similar a la de la *N*-halogenoamida.

PROBLEMA 19-11 **Un producto secundario formado comúnmente durante la transposición de Hofmann es una urea. Cuando se hace reaccionar la butamida con bromo en hidróxido sódico acuoso se obtiene *N,N*-dipropilurea junto con la propilamina. Indique cómo se origina este producto.**

PROBLEMA 19-12 **Las amidas *N*-sustituidas, como la *N*-metilpropanamida, no experimentan la transposición de Hofmann al ser tratadas con hipobromito sódico acuoso. Indique por qué este hecho es consistente en el mecanismo propuesto para dicha transposición.**

Los detalles íntimos del paso de transposición han atraído un considerable interés. Hemos representado un movimiento simultáneo del grupo que migra hacia el nitrógeno, con su par de electrones enlazantes, y del grupo halogenuro que sale. Otra posibilidad consiste en que la salida del halogenuro tenga lugar antes de la transposición. El intermedio deficiente en electrones propuesto, denominado *nitreno*, se parece al carbeno de la transposición de Wolff (sec. 19-1*D*). *Todavía no se ha detectado* ningún intermedio nitreno en una transposición de Hofmann.



Llevando a cabo la reacción con una mezcla de 3-deuteriobenzamida y ^{15}N-benzamida se encontró que la transposición era intramolecular. No se obtuvieron anilinas mixtas, lo que indica que el grupo que migra no se separa durante la transposición.

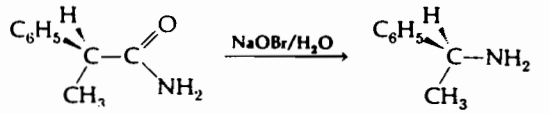
$C_6H_4DCONH_2 + C_6H_5CO^*NH_2$

$\downarrow NaOCl/H_2O$

$C_6H_4DNH_2 + C_6H_5{}^*NH_2$

No $C_6H_4D^*NH_2$ ni $C_6H_5NH_2$

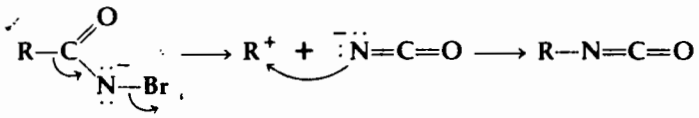
La observación de que la migración transcurre con *retención* de configuración cuando se transpone un grupo quiral es consistente con este resultado.



(*S*)-2-Fenilpropanamida (*S*)-1-Feniletilamina

PROBLEMA 19-13 **Cuando el grupo que migra en una transposición de Hofmann es un arilo, la velocidad de la reacción decrece con el sustituyente del arilo en el orden $-OCH_3 > -R > -H > -NO_2$. ¿Cómo correlaciona este resultado con el mecanismo propuesto?**

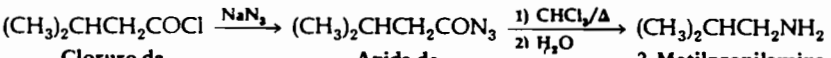
PROBLEMA 19-14 **También podría imaginarse un mecanismo en el que el grupo que migra lo hiciera en forma catiónica.**



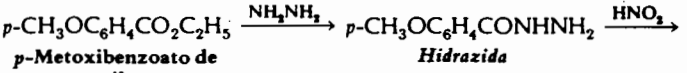
Un experimento que sugiere que el grupo que migra no se mueve en forma catiónica es la reacción de la 3,3-dimetilbutanamida con hipobromito sódico acuoso, que conduce a neopentilamina con elevado rendimiento. ¿Qué producto sería de esperar si se separara realmente catión neopentilo y fuera luego recapturado durante la reacción?

Las transposiciones de Curtius, Schmidt y *Lossen* son análogas a la transposición de Hofmann. En las transposiciones de Curtius y Schmidt, el precursor de la transposición es una azida de acilo, mientras que en la transposición de Lossen se trata de un ácido hidroxámico. Los tres métodos conducen a isocianatos que pueden aislarse o hidrolizarse a aminas.

Transposición de Curtius



Cloruro de 3-metilbutanoílo — Azida de 3-metilbutanoílo — 2-Metilpropilamina 70 %

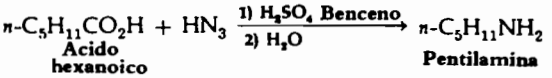


p-Metoxibenzoato de etilo — *Hidrazida*



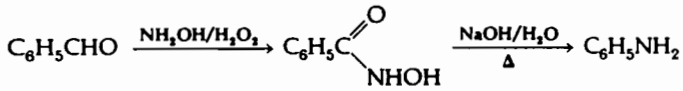
Azida de acilo — *Isocianato* — *p*-Metoxianilina (*p*-Anisidina) 72 %

Transposición de Schmidt



Ácido hexanoico — Pentilamina

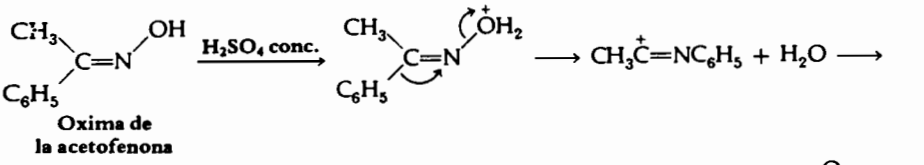
Transposición de Lossen



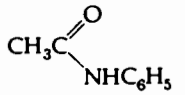
Benzaldehído — ***Acido hidroxámico*** — **Anilina**

PROBLEMA 19-15 | **Proponga un mecanismo para la transposición de Curtius de la azida de 3-metilbutanoílo.**

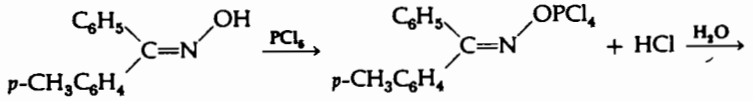
La *transposición de Beckmann* es una transformación catalizada por ácido de una cetoxima a una amida. El ácido convierte el hidroxilo de la oxima en un buen grupo saliente y promueve la transposición de un grupo arilo o alquilo adyacente. Migra el grupo en anti respecto al hidroxilo; y, cuando es quiral, la transposición transcurre con retención de su configuración.

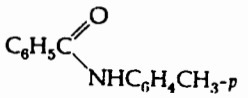


Oxima de la acetofenona

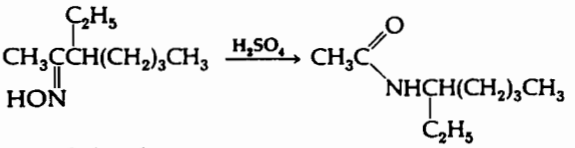


***N*-Fenilacetamida**





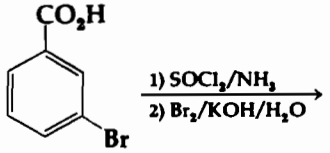
***N*-*p*-Tolilbenzamida**



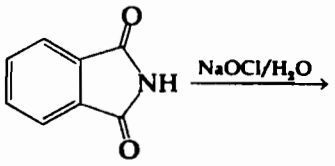
Oxima de la 3-etil-2-heptanona (Opticamente activa) — ***N*-3-Heptilacetamida (Opticamente activa-retención de configuración)**

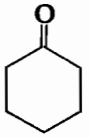
PROBLEMA 19-16 | **Dibuje la estructura del principal producto de cada una de las siguientes reacciones:**

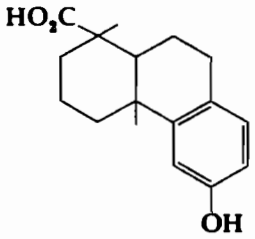
a



b $CH_3(CH_2)_4CO_2H + HN_3 \xrightarrow{H_2SO_4}$

c  $\xrightarrow{NaOCl/H_2O}$

d  $\xrightarrow[2)\ H_2SO_4]{1)\ NH_2OH}$

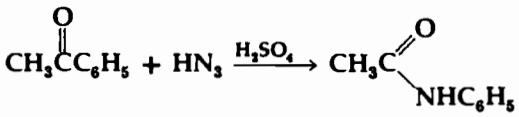
e  $+ HN_3 \xrightarrow{H_2SO_4}$

Acido podocárpico

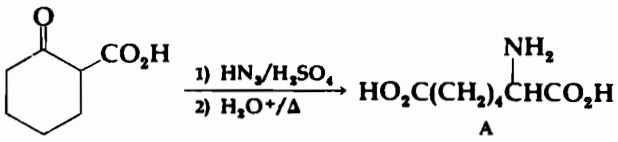
f $H_5C_2O_2C(CH_2)_4CO_2C_2H_5 + 2NH_2NH_2 \xrightarrow[2)\ \Delta\ 3)\ H_2O]{1)\ HNO_2}$

g $C_6H_5CH_2CO_2H \xrightarrow[3)\ CHCl_3/\Delta\ 4)\ CH_3OH]{1)\ SOCl_2\ 2)\ NaN_3}$

PROBLEMA 19-17 **Al tratar una cetona con ácido hidrazoico, se produce una amida a través de una transposición de Schmidt modificada. Proponga un mecanismo para esta transformación.**

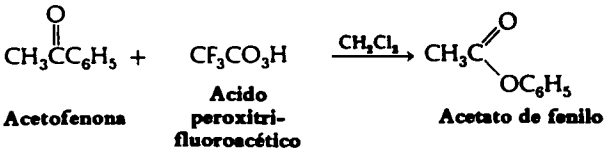


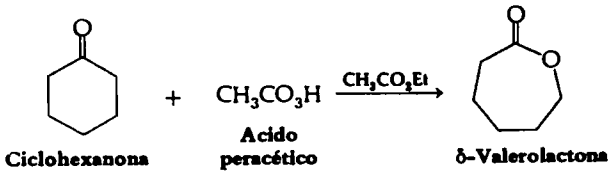
PROBLEMA 19-18 **Proponga una secuencia para la preparación del aminoácido A a partir del ácido 2-ciclohexanonacarboxílico.**



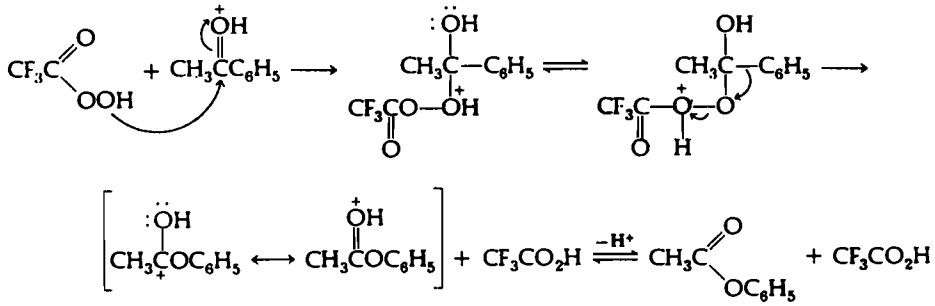
F. Migración a oxígeno

En la *transposición de Baeyer-Villiger*, una cetona se convierte en éster por reacción con un peroxiácido. La reacción es una oxidación en la que un átomo de oxígeno se inserta entre el carbonilo y el grupo que migra. El ácido peroxitrifluoroacético es el reactivo de elección en la mayoría de los casos, pero también se han utilizado otros peroxiácidos.

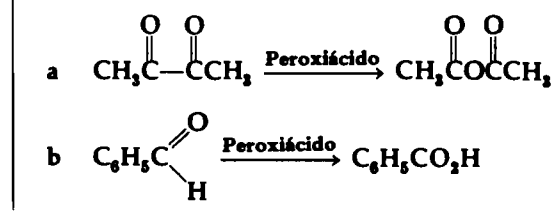




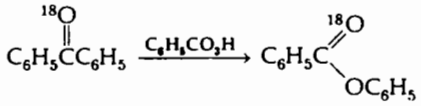
Se cree que se forma inicialmente un aducto por adición del perácido al grupo carbonilo de la cetona protonada. La migración hacia oxígeno tiene lugar simultáneamente a la marcha del ácido carboxílico derivado del perácido.



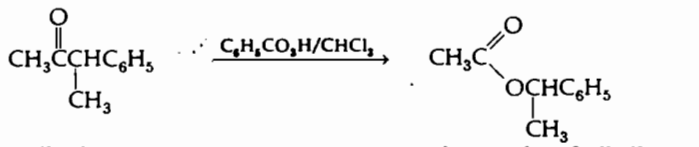
PROBLEMA 19-19 **Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:**



Aunque no se ha aislado nunca el aducto inicial, otras pruebas experimentales apoyan el mecanismo propuesto. La reacción de una cetona marcada con ^{18}O demostró que el átomo de oxígeno cetónico se convierte en el oxígeno carbonílico del éster.



El grupo que migra se mueve con retención de configuración, tal como es de esperar si la marcha del grupo saliente y la migración están sincronizadas. Las velocidades de reacción para la migración de grupos arilo indican que los grupos dadores de electrones favorecen la reacción, lo que es coherente con la idea de que la migración es el paso que controla la velocidad de reacción.



3-Fenil-2-butanona
(α-Feniletil metil cetona)
(Opticamente activa)

Acetato de α-feniletilo
(Opticamente activo-retención de configuración)

PROBLEMA 19-20

Prediga el principal producto obtenido en la transposición de Baeyer-Villiger de:

a ***cis*-1-Acetil-2-metilciclopentano**

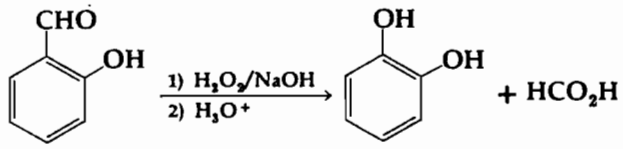
b ***terc*-Butil metil cetona**

c **Etil *p*-metoxifenil cetona**

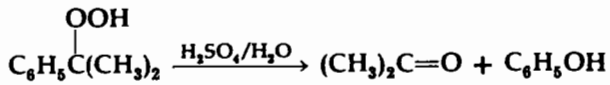
PROBLEMA 19-21

Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:

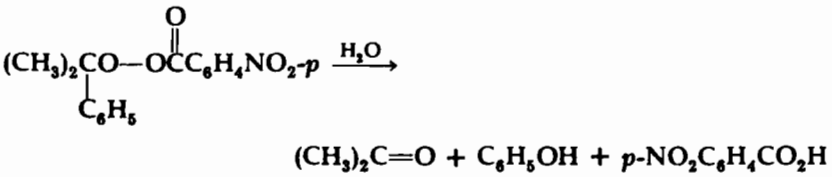
a



b



c



G. Migración desde boro

Hemos visto que los alquilboranos preparados por hidroboración de alquenos y alquinos son intermedios sintéticos muy útiles. La preparación de un alcohol, por

ejemplo, puede llevarse a cabo a partir de un alqueno por hidroboración seguida de oxidación e hidrólisis. La secuencia implica la migración de un grupo alquilo desde boro a oxígeno. Tiene lugar una adición anti-Markownikoff de agua, y así el método complementa la hidratación directa de alquenos (sec. 11-3*D*).

La transposición desde boro a oxígeno es semejante a las reacciones consideradas en las secciones precedentes de este capítulo en que el grupo alquilo que migra se mueve con el par de electrones del enlace. Las reacciones transcurren con retención de configuración en el grupo que migra. Son promovidas por la adición de un nucleófilo (anión peróxido en este caso) al boro. Una secuencia de tres de tales transposiciones conduce a un éster bórico, que por hidrólisis produce tres moles de alcohol.

$$HOOH + OH^- \rightleftharpoons HO\ddot{O}:^- + H_2O$$

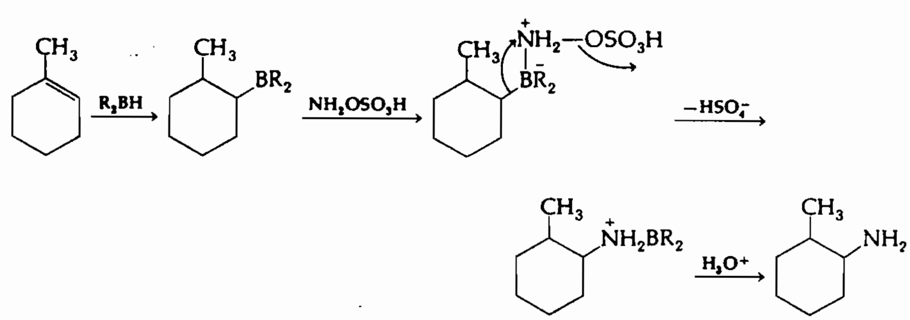
$$HO\ddot{O}:^- + B(CH_2CH_2CH_3)_3 \longrightarrow HOO{-}\bar{B}(CH_2CH_2CH_3)_3$$

$$HO{-}O{-}\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_3}{\bar{B}}(CH_2CH_2CH_3)_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2O{-}B(CH_2CH_2CH_3)_2 + OH^-$$

$$CH_3CH_2CH_2O{-}B(CH_2CH_2CH_3)_2 \xrightarrow{H_2O_2/OH^-} \xrightarrow{H_2O_2/OH^-}$$

$$(CH_3CH_2CH_2O)_3B \xrightarrow{H_2O} 3CH_3CH_2CH_2OH + HBO_3$$

La migración de alquilo desde boro a nitrógeno posibilita la preparación de aminas a partir de alquilboranos, es decir, desde precursores olefínicos. Se trata el alquilborano con ácido hidroxilamina-*O*-sulfónico para generar un intermedio tipo boruro amónico a partir del cual tiene lugar la transposición.

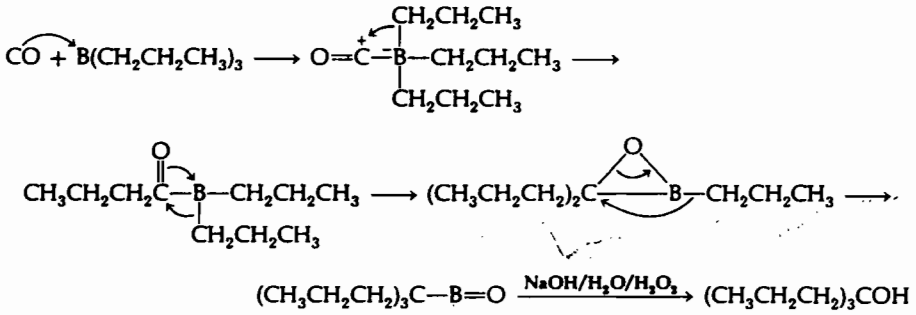


La transposición de un grupo alquilo desde boro a carbono también puede dar lugar a una secuencia de reacciones de utilidad sintética para la formación de alcoholes que poseen un átomo de carbono más que el alqueno original. El nucleófilo es el monóxido de carbono. La reacción se lleva a cabo convenientemente a cerca de 125° sin aislamiento de intermedios.

$$3CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\substack{2)\ CO \\ 3)\ NaOH/H_2O/H_2O_2}]{1)\ (BH_3)_2/diglime} (CH_3CH_2CH_2)_3COH$$

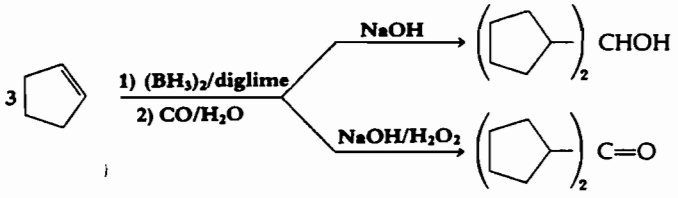
Se cree que la reacción transcurre mediante la formación inicial de un aducto trialquilborano-monóxido de carbono a partir del cual tiene lugar la migración del

grupo alquilo. La transposición de los tres grupos alquilo conduce a un alcohol terciario, tras la correspondiente oxidación e hidrólisis.



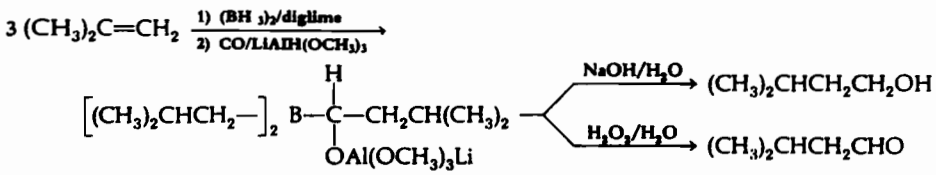
PROBLEMA 19-22 **Al tratar una mezcla equimolar de trietilborano y tributilborano con monóxido de carbono seguido de oxidación e hidrólisis, se obtuvieron cantidades aproximadamente equimolares de trietil carbinol y tributil carbinol. No se halló ni butil dietil carbinol ni dibutil etil carbinol. ¿Cómo se relaciona este resultado con el mecanismo propuesto para la reacción?**

A partir del mecanismo propuesto, parecería razonable que se pudieran obtener alcoholes primarios o secundarios si pudiera pararse la reacción una vez que han migrado uno o dos grupos alquilo. Al realizar estas modificaciones de la reacción, se ha visto que la adición de una cantidad equimolar de agua a la mezcla de reacción inhibe la migración del tercer grupo alquilo. Se cree que el agua hidroliza el borepóxido intermedio. La posterior hidrólisis conduce a un alcohol secundario. Si también se añade peróxido durante esta hidrólisis, se forma la correspondiente cetona.



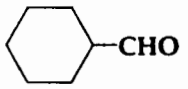
PROBLEMA 19-23 **Sugiera una estructura para el intermedio formado al reaccionar un mol de agua con un mol de borepóxido ¿Por qué sería menos probable que este intermedio experimentara transposición en vez del borepóxido?**

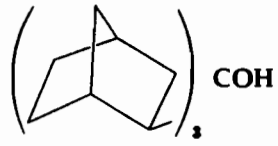
Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, sólo migra un grupo alquilo. El posterior tratamiento con base acuosa conduce a un alcohol primario, mientras que la adición de peróxido de hidrógeno oxida el alcohol a aldehído. Estas reacciones de los alquilboranos constituyen un excelente ejemplo de cómo el conocimiento de los mecanismos de reacción puede conducir a modificaciones sintéticas útiles.



PROBLEMA 19-24 **Sugiera una secuencia sintética para la preparación de cada uno de los siguientes compuestos a partir del alqueno apropiado.**

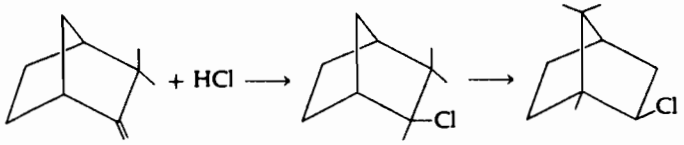
a $[CH_3CH_2CH(CH_3)]_2C{=}O$

b 

c 

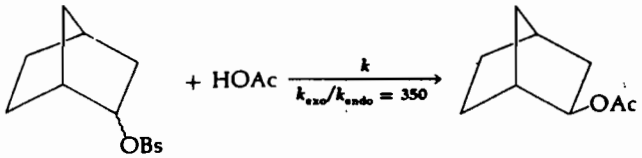
H. Carbocationes pentacoordinados

Una de las primeras indicaciones de que las transposiciones de Wagner-Meerwein implican intermedios carbocatiónicos se basó en las reacciones del terpeno bicíclico canfeno. El canfeno reacciona rápidamente con cloruro de hidrógeno produciendo hidrocloruro de canfeno con el átomo de cloro en configuración exo (sec. 12-3*A*). La transposición del hidrocloruro de canfeno al cloruro de isobornilo es catalizada por ácidos de Lewis, y tiene lugar más rápidamente al aumentar el poder ionizante del disolvente. La observación de que el hidrocloruro de canfeno ópticamente activo se transpone a cloruro de bornilo ópticamente activo resultó de interés particular. *La transposición es estereoespecífica.*



Canfeno **Hidrocloruro de canfeno** **Cloruro de isobornilo**

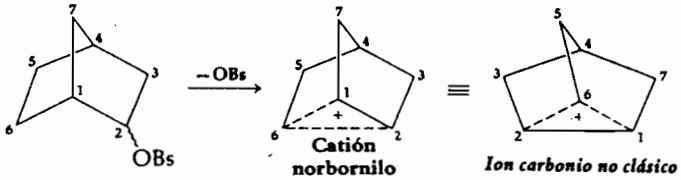
Al investigarse la química de los derivados 2-norbornílicos, se despertó de nuevo el interés por las reacciones de este tipo de moléculas bicíclicas. La solvólisis de los isómeros exo o endo del brosilato de 2-norbornilo en ácido acético (acetolisis) conduce exclusivamente al acetato de *exo*-2-norbornilo. Además, el isómero exo reacciona unas 350 veces más rápidamente que el isómero endo.



Brosilato de 2-norbornilo **Acetato de *exo*-2-norbornilo**

El resultado observado con el isómero exo es característico de una participación de grupo vecino (sec. 9-4C) en la que la velocidad de pérdida del brosilato es aumentada mientras la adición de acetato por el lado opuesto resulta inhibida. La retención global de configuración es consecuencia de dos pasos con inversión. Aparentemente, también el isómero endo resulta influido por este efecto de grupo vecino, al menos de cara al control de la estereoquímica de la reacción.

Para justificar estos resultados, Winstein propuso un catión norbornilo intermedio en el que los *electrones de un enlace σ participan en la deslocalización de carga positiva*. La fórmula estructural simétrica representa la deslocalización entre los carbonos 6, 2 y 1 de los electrones del enlace σ original de C-6 a C-1. Los carbocationes que sobrepasan la estructura tricoordinada común se denominan normalmente *iones carbonio no clásicos*.

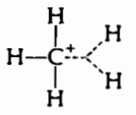


El ion carbonio no clásico no implica que se haya sobrepasado un octeto electrónico. Más bien, los electrones son simplemente compartidos por más átomos de lo que normalmente se observa. Generalmente se considera que el ion carbonio no clásico posee tres enlaces «normales» de dos electrones más un *enlace tricéntrico* en el que tres átomos comparten dos electrones. Tales enlaces tricéntricos son también conocidos en otros tipos de compuestos (fig. 19-3).

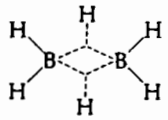
Los esfuerzos por elucidar los detalles exactos de las interacciones en el sistema norbornílico y otros relacionados han tenido como resultado una de las más vivas controversias de la química orgánica moderna. Actualmente, la validez del catión norbornilo pentacoordinado es generalmente aceptada por los químicos. Reciente-

FIGURA 19-3

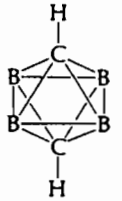
Algunos compuestos que poseen enlaces tricéntricos. (La intersección de las líneas de enlace discontinuas no representa la posición de un átomo de carbono.)



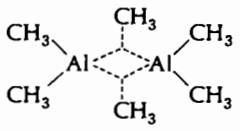
Ion metanonio
Enlaces tricéntricos a hidrógeno



Diborano
Enlaces tricéntricos a hidrógeno

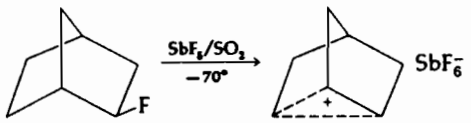


Dicarbatetraborano
Enlaces tricéntricos a carbono
(En esta estructura no se utilizan normalmente líneas discontinuas)



Hexametilaluminio
Enlaces tricéntricos a carbono

mente, el intermedio ha sido observado por espectroscopia de RMN de ^{13}C en un medio superácido.



PROBLEMA 19-25

Al solvolizar brosilato de *exo*-2-bornilo ópticamente activo en ácido acético hasta que alrededor de un 50 por 100 del brosilato haya reaccionado, se encuentra que el producto de partida no alterado químicamente está parcialmente racemizado.

a ¿Cómo correlaciona este resultado con el intermedio catión norbornilo propuesto?

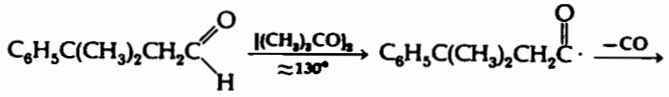
b Utilice fórmulas estructurales para mostrar cómo la adición de acetato al catión norbornilo no clásico conduce a acetato de *exo*-2-norbornilo racémico (los modelos moleculares pueden resultar útiles).

19-2 TRANSPOSICIONES POR RADICALES LIBRES Y ANIONICAS

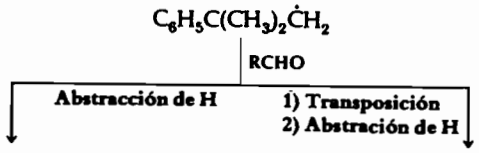
La migración a un centro deficiente en electrones es el tipo más común de transposición molecular. Hemos visto en la sección precedente que tales transposiciones son promovidas usualmente por reactivos ácidos o por la presencia de buenos grupos salientes. Las transposiciones también pueden tener lugar por mecanismos radicalarios o por medio de intermedios aniónicos. Los que ocurren en condiciones básicas implican generalmente intermedios cargados negativamente. Las migraciones tienen lugar hacia centros ricos en electrones. En muchos casos, los precursores aniónicos dan lugar a transposiciones que transcurren por mecanismos radicalarios.

A. Transposiciones por radicales libres

Aunque pueden tener lugar transposiciones de esqueleto a partir de los radicales libres generados en procesos a alta temperatura, entre los que se cuentan algunos de importancia industrial, tales transposiciones no son muy comunes en las condiciones típicas de laboratorio. Un método que se ha utilizado para estudiar transposiciones radicalarias es generar el precursor requerido mediante una reacción fácilmente asequible, como la descarbonilación de un aldehído. La homólisis del peróxido de di-*terc*-butilo en presencia del 3-fenil-3-metilbutanal, por ejemplo, inicia una reacción en cadena por radicales libres que conduce a una mezcla de fenilbutanos.



3-Fenil-3-metilbutanal

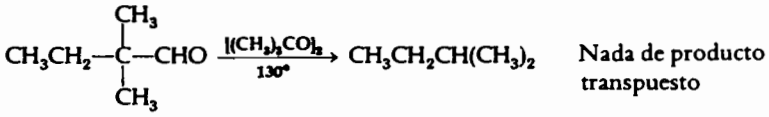




terc-Butilbenceno
43 %

1-Fenil-2-metilpropano
57 %

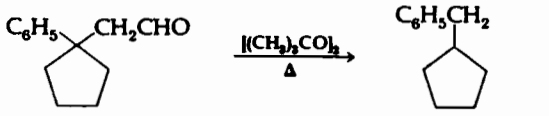
En este ejemplo resulta evidente un balance muy ajustado entre las velocidades de transposición y de abstracción de hidrógeno. También vemos que migra un fenilo, pero no un metilo. De hecho, el metilo y los grupos alquilo simples no se transponen en este tipo de procesos radicalarios.



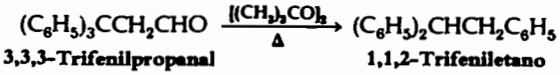
2,2-Dimetilbutanal — 2-Metilbutano

Nada de producto transpuesto

La ausencia de migración de alquilo en los procesos radicalarios se encuentra en marcado contraste con las reacciones de los carbocationes relacionados (sección 19-1*A*). Casi nunca se observan transposiciones 1,2 de un átomo de hidrógeno. Los grupos arilo son normalmente los únicos que muestran una aptitud migratoria significativa en estas reacciones neutras, por radicales libres.



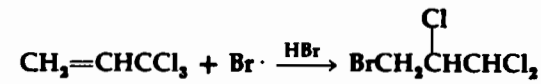
2-(1-Fenilciclopentil)etanal — Bencilciclopentano



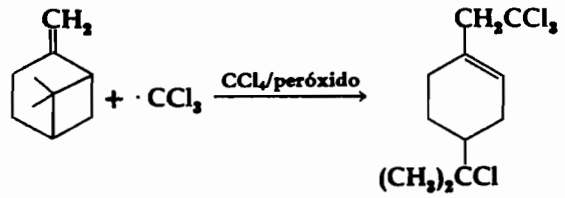
3,3,3-Trifenilpropanal — 1,1,2-Trifeniletano

PROBLEMA 19-26 | **Cuando se somete el 3-fenil-3-metilbutanal a descarbonilación iniciada por peróxido en presencia de metanotiol, casi no se observa producto transpuesto. Sugiera una explicación para este resultado.**

PROBLEMA 19-27 | **Muchas reacciones radicalarias de adición y sustitución conducen a productos con estructuras transpuestas. Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:**

a 

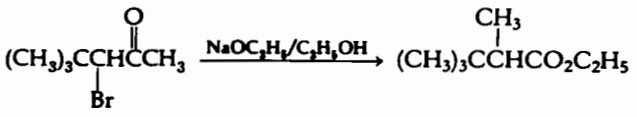
b $CH_3\overset{Br}{C}HCH_3 + Cl\cdot \xrightarrow{[t\text{-BuOCl}]} CH_3\overset{Cl}{C}HCH_2Br$

c 

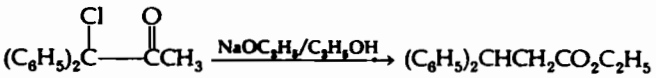
B. Transposiciones aniónicas

Las transposiciones iniciadas por la formación de un anión se denominan usualmente transposiciones aniónicas. La mayoría de reacciones aniónicas se inician con la eliminación de un protón mediante una base fuerte. Veremos que las transposiciones de tales precursores aniónicos pueden transcurrir por mecanismos iónicos o radicalarios.

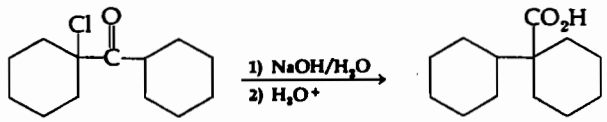
Las reacciones de las α-halogenocetonas con hidróxido o alcóxidos conducen a ácidos carboxílicos o ésteres. El proceso, conocido como *transposición de Favorskii*, se ha llevado a cabo tanto con reactivos cíclicos como con acíclicos.



3-Bromo-4,4-dimetil-2- pentanona — **2,3,3-Trimetilbutanoato de etilo**

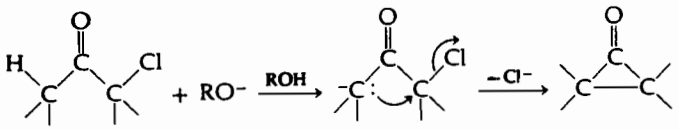


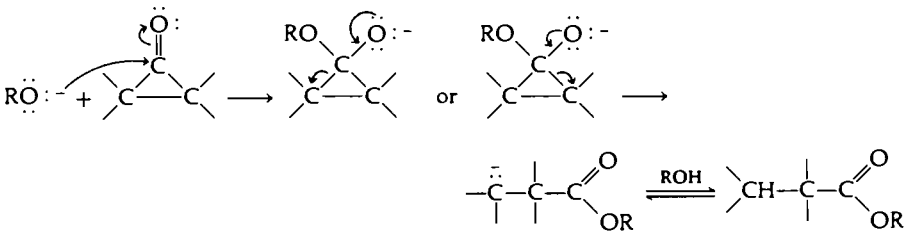
1-Cloro-1,1-difenil-2-propanona — **3,3-Difenilpropanoato de etilo**



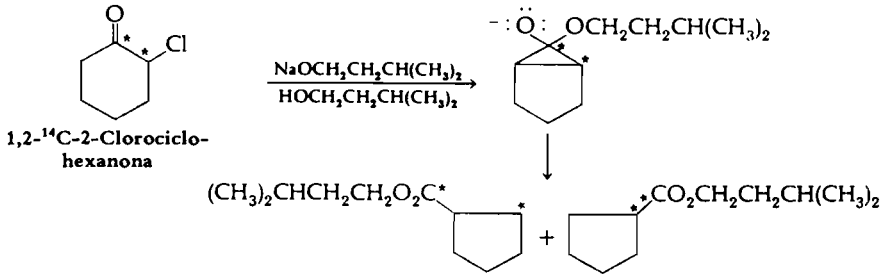
α-Clorodiciclohexil cetona — **Acido 1-ciclohexilciclohexanocarboxílico**

El mecanismo de la transposición de Favorskii pasa a través de una ciclopropanona intermedia, resultante del desplazamiento intramolecular de halogenuro por parte de un α-carbanión formado inicialmente.

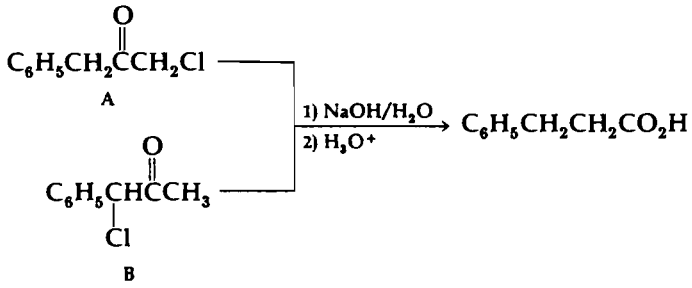




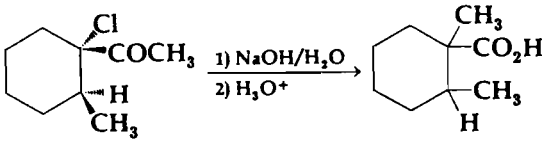
Aunque las ciclopropanonas son compuestos muy inestables y no han sido aisladas durante esta transposición, las pruebas de su participación son muy sólidas. Un experimento llevado a cabo utilizando carbono marcado resulta ilustrativo. La reacción de la 1,2-^{14}C-2-clorociclohexanona con isoamilóxido sódico condujo a ciclopentanocarboxilato de isoamilo. Los átomos de carbono C-1 y C-2 del ciclopentano resultaron marcados por igual con un 25 por 100 del ^{14}C original, mientras que el grupo carbonilo del éster contuvo un 50 por 100 del ^{14}C. El marcaje del átomo de carbono del grupo carbonilo del producto de partida permanece inalterado, mientras que el marcaje del C-2 original se encuentra distribuido por igual entre dos átomos del producto. Este resultado es consistente con un intermedio cíclico simétrico cuyo anillo puede abrirse en cualquier dirección con idéntica probabilidad.



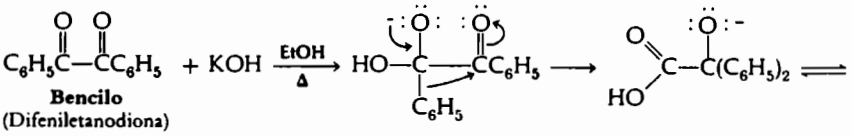
PROBLEMA 19-28 **Dé una explicación al hecho de que tanto A como B conduzcan al mismo producto de transposición al ser tratados con base acuosa.**



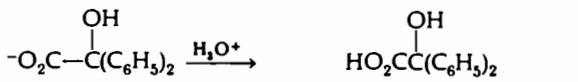
PROBLEMA 19-29 **Prediga la configuración del producto de la siguiente reacción:**



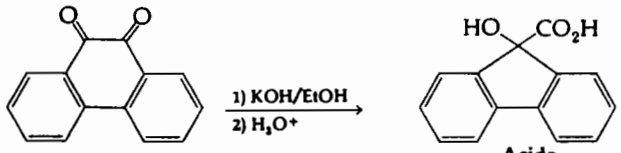
La conversión de α-dicetonas en α-hidroxiácidos se conoce como *transposición del ácido bencílico*. La reacción se parece a una de Cannizzaro intramolecular (sección 7-4C). Las aplicaciones de esta transposición se han limitado generalmente a las dicetonas aromáticas en las que no existen átomos de hidrógeno en α asequibles para dar reacciones de condensación.



Bencilo
(Difeniletanodiona)



Acido bencílico
(Acido 2,2-difenil-2-hidroxietanoico)



9,10-Fenantrenoquinona

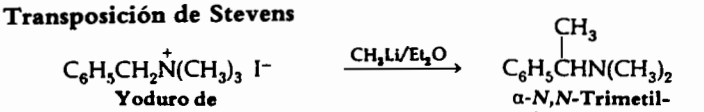
Acido
9-hidroxi-9-fluorenocarboxílico

PROBLEMA 19-30 **Muestre cómo la reacción del bencilo con etóxido sódico anhidro puede conducir a bencilato de etilo (2,2-difenil-2-hidroxietanoato de etilo).**

PROBLEMA 19-31 **Puede escribirse un mecanismo para la transposición de Favorskii similar al de la transposición del ácido bencílico. Utilice la reacción de la 2-^{14}C-2-clorociclohexanona con etóxido para mostrar por qué el mecanismo no resulta aplicable a la transposición de Favorskii.**

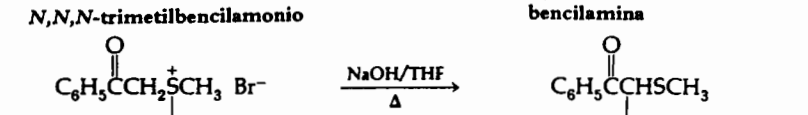
Un grupo de reacciones conocidas generalmente como transposiciones 1,2-aniónicas implican el movimiento del grupo que migra hacia un átomo aniónico (rico en electrones) adyacente. La *transposición de Stevens* de las sales de amonio cuaternario y de las sales de sulfonio, la *transposición de Wittig* de los éteres y la *transposición de Meisenheimer* de los óxidos de amina son ejemplos típicos de transposiciones de este grupo.

Transposición de Stevens



Yoduro de *N,N,N*-trimetilbencilamonio

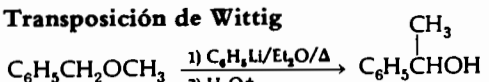
α-*N,N*-Trimetil-bencilamina



Bromuro de bencilfenacilmetilsulfonio

1,3-Difenil-2-metiltio-1-propanona

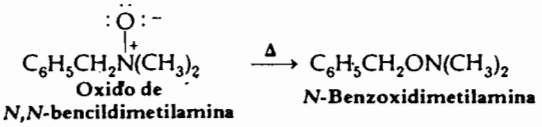
Transposición de Wittig



Bencil metil éter

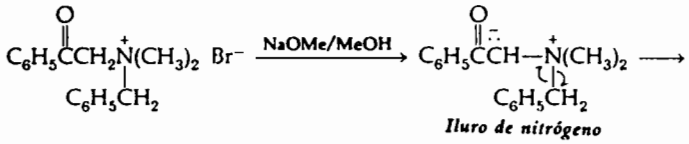
1-Feniletanol

Transposición de Meisenheimer

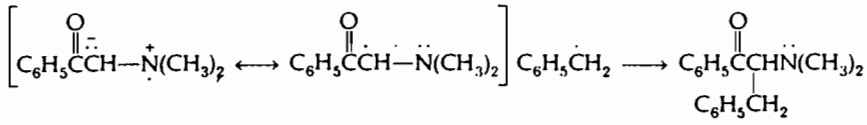


Oxido de *N,N*-bencildimetilamina — ***N*-Benzoxidimetilamina**

El mecanismo de estas transposiciones atrae actualmente un considerable interés. Durante muchos años se ha aceptado un mecanismo por ruptura heterolítica de enlace. Pruebas más recientes apuntan hacia un proceso homolítico a través de intermedios radicalarios. La transposición de Stevens ilustra este hecho.



Iluro de nitrógeno



PROBLEMA 19-32 | **¿Por qué es apropiado representar el par radicalario intermedio de la transposición de Stevens mediante dos estructuras resonantes?**

PROBLEMA 19-33 | **Proponga mecanismos radicalarios para las transposiciones de Wittig y Meisenheimer.**

19-3 CONSIDERACIONES SOBRE LA SIMETRIA DE LOS ORBITALES

Vimos en la sección 12-3 que el curso de ciertas reacciones puede ser explicado e incluso predicho considerando los orbitales participantes en la secuencia de formación y de ruptura de enlaces. Los procesos en los que se conserva la simetría de los orbitales que interaccionan son energéticamente favorables («permitidos»), mientras que aquellos en los que no se conserva la simetría son energéticamente desfavorables («prohibidos»).

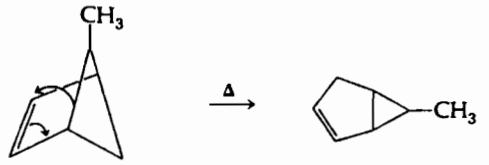
Mediante la aplicación de los principios de la simetría orbital pueden racionalizarse muchos ejemplos de transposiciones moleculares. Recordemos que un criterio fundamental al aplicar los principios de la simetría orbital es el de que los procesos de formación y ruptura de enlaces tienen lugar simultáneamente; es decir, que las reacciones son concertadas —procesos pericíclicos—. Veremos en esta sección cómo se utiliza el método de la simetría orbital para explicar las características de transposiciones térmicas. El capítulo 21 cubrirá los procesos fotoquímicos relacionados.

A. Transposiciones sigmatrópicas

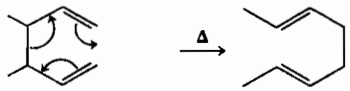
Las reacciones concertadas en las que un átomo o grupo migra de un átomo a otro a lo largo de un sistema π conjugado se conocen como *transposiciones sigmatrópicas*. Los ejemplos típicos de este tipo de reacciones implican la migración de un átomo de deuterio (o de hidrógeno) desde un extremo a otro de un polieno, el movimiento de un grupo alquilo en un cicloalqueno y la transposición de un enlace σ entre dos partes de un dieno.

$CH_3—CH=CH—CH=CD_2 \xrightarrow{\Delta} CH_2=CH—CH=CH—CD_2H$

1,1-Dideuterio-1,3-pentadieno **5,5-Dideuterio-1,3-pentadieno**



5-Metilbiciclo[2,1,1]hex-2-eno **6-Metilbiciclo[3,1,0]hex-2-eno**



3,4-Dimetil-1,5-hexadieno **2,6-Octadieno**

Las transposiciones sigmatrópicas se clasifican mediante dos números, *i* y *j*. Los números, que se indican entre corchetes ([*i*, *j*]), representan el origen y el término de la migración en la reacción. La numeración empieza con los átomos unidos mediante el enlace que experimenta ruptura. Los números utilizados para representar movimiento en las transposiciones sigmatrópicas *no* corresponden necesariamente a los números utilizados al nombrar el compuesto.

$$\overset{1}{M}—\underset{1}{CH_2}—\underset{2}{CH}=\underset{3}{CH}—\underset{4}{CH}=\underset{5}{CH_2} \longrightarrow \underset{1}{CH_2}=\underset{2}{CH}—\underset{3}{CH}=\underset{4}{CH}—\underset{5}{CH_2}—\overset{1}{M}$$

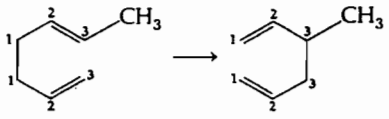
Transposición sigmatrópica [1,5]

$$CH_3CH_2\overset{1}{\underset{|}{M}}\underset{1}{CH}—\underset{2}{CH}=\underset{3}{CHCH_3} \longrightarrow CH_3CH_2\underset{1}{CH}=\underset{2}{CH}—\underset{3}{\overset{1}{\underset{|}{M}}}CHCH_3$$

Transposición sigmatrópica [1,3]

Consideremos los dos ejemplos anteriores. En el primero, un grupo M ha migrado desde un extremo al otro del pentadieno conjugado. El número 5 en el corchete designa la migración a lo largo del sistema poliénico. El número 1 indica que el átomo que estaba unido al origen de la migración pasa a estar unido al término de la migración. En el segundo ejemplo, el grupo que migra se ha movido a través de tres átomos de un alqueno.

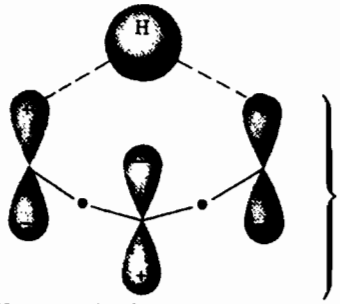
Cuando un enlace σ se mueve entre dos partes de un sistema poliénico, se indican los números de ambos términos de migración. Así, la migración que ocurre en el siguiente sistema 1,5-heptadienílico es una transposición sigmatrópica [3,3].



Transposición sigmatrópica [3,3]

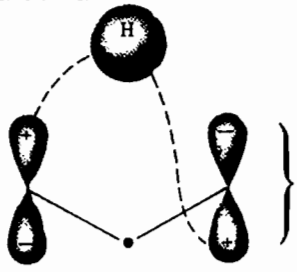
Podemos utilizar el método HOMO-LUMO (sec. 12-3C) para analizar las características de simetría de las transposiciones sigmatrópicas. Al establecer los orbitales frontera precisos, es fácil imaginar que el par electrónico del enlace σ que experimenta ruptura se separa homolíticamente en dos radicales libres. Recordemos que esto es sólo un método conceptual para el análisis y no representa el proceso concertado real.

Para un desplazamiento [1,5] de un átomo de deuterio o de hidrógeno, el sistema pentadiénico debe acomodar seis electrones —cinco del sistema π más un electrón del grupo que migra—. El orbital molecular ocupado de más alta energía es, por consiguiente, ψ_3 (fig. 12-1). El signo matemático del orbital del hidrógeno debe correlacionar con el lóbulo del que sale el átomo y con el lóbulo hacia el cual migra. La migración mantiene la simetría orbital cuando el grupo que migra permanece en el mismo lado del sistema conjugado —proceso *suprafacial*—. Esta transposición sigmatrópica [1,5] está permitida por la simetría y es geométricamente factible.



Transposición [1,5] de hidrógeno
permitida por simetría
y geométricamente factible

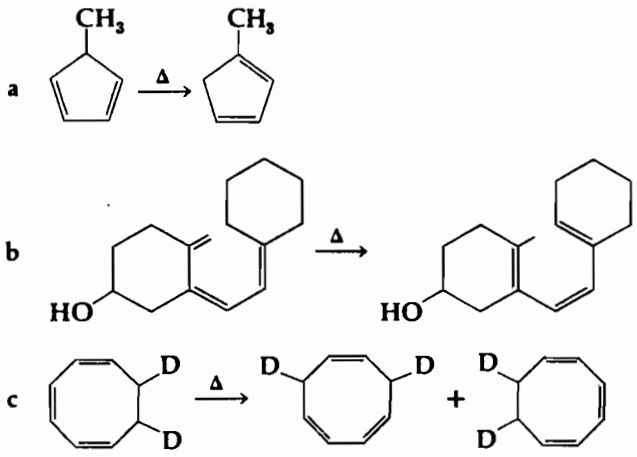
Utilizando el mismo método de análisis, encontramos que una migración sigmatrópica [1,3] requeriría que el átomo de hidrógeno cruzara a través del sistema π para mantener la simetría orbital —transposición *antarafacial*—. Esto sería geométricamente difícil para una reacción concertada y no se observa experimentalmente.



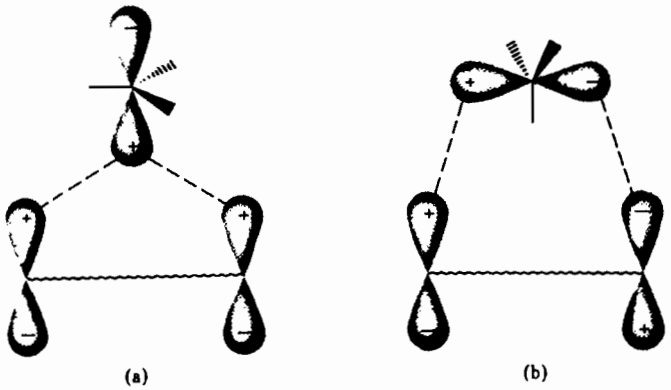
Transposición [1,3] de hidrógeno
permitida por simetría
y geométricamente imposible

PROBLEMA 19-34

(i) Clasifique las siguientes transformaciones como transposiciones sigmatrópicas [*i*, *j*]; (ii) indique si las transformaciones serían procesos suprafaciales o antarafaciales permitidos por la simetría, y (iii) dibuje la imagen orbitalaria sobre la que se basa el análisis.

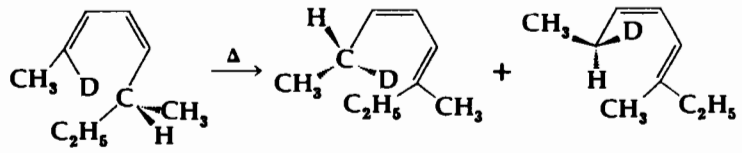


Cuando migra un grupo alquilo, debe considerarse además el aspecto estereoquímico. Mientras que el átomo de hidrógeno en migración puede imaginarse en forma de un orbital 1*s* simétrico, el camino de reacción para la migración de carbono implica electrones en un orbital *p*. En los procesos de ruptura y formación de enlaces la simetría orbital puede mantenerse ya sea utilizando el mismo lóbulo o bien lóbulos opuestos de este orbital *p*.

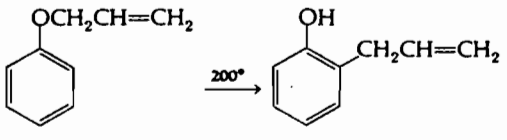


Las restricciones geométricas requeridas por los desplazamientos [1,3] y [1,5], para transcurrir de forma suprafacial pueden explicarse, por consiguiente, mediante consideraciones de simetría orbital. En una transposición sigmatrópica [1,5] el átomo de carbono que se desplaza utilizaría el mismo lóbulo de orbital para enlazarse al origen y al término de migración (*a*), pero en un desplazamiento [1,3] similar intervendrían lóbulos opuestos (*b*). La consecuencia estereoquímica es que una *transposición suprafacial [1,5] transcurre con retención* de configuración en el átomo de carbono que migra y que el *proceso suprafacial [1,3] transcurre con inversión*.

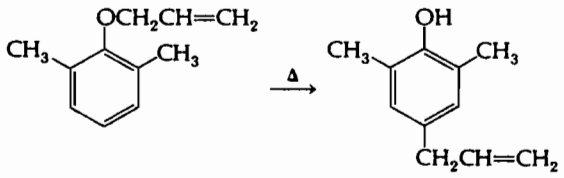
PROBLEMA 19-35 | **Justifique el curso estereoquímico de la siguiente reacción:**



Dos transposiciones sigmatrópicas conocidas desde hace algún tiempo son las *transposiciones de Claisen y de Cope*. Ambas implican desplazamientos [3,3]. La transposición de Claisen es la conversión térmica de éteres aril o vinil alílicos en alifenoles. El grupo alilo migra normalmente a la posición orto del anillo aromático. No obstante, si ambas posiciones orto están bloqueadas, tiene lugar la transposición a la posición para.

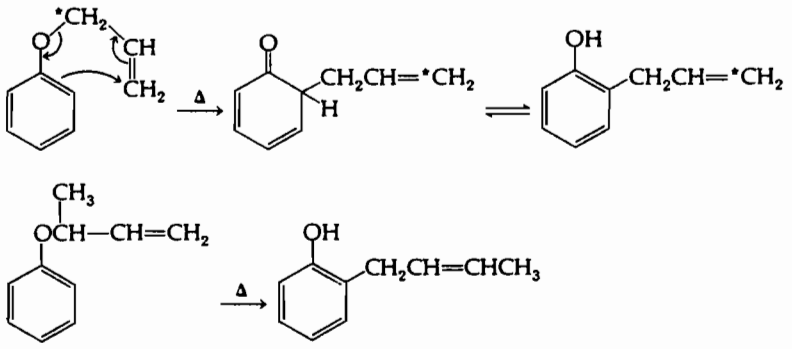


Alil fenil éter **o-Alilfenol**



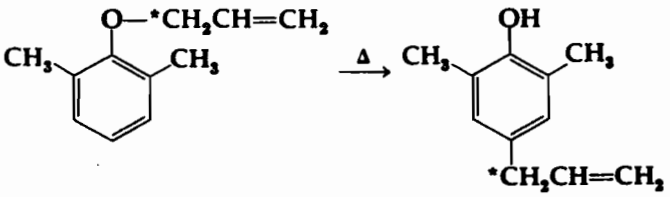
Alil 2,6-dimetilfenil éter **4-Alil-2,6-dimetilfenol**

Estudios realizados utilizando grupos migrantes marcados con ^{14}C o con sustituyentes indican que el grupo alilo intercambia sus extremos durante la transposición a la posición orto. Estos y otros resultados, que indican que la transposición de Claisen es intramolecular, constituyen una sólida base para un mecanismo concertado.

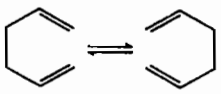


PROBLEMA 19-36 | **Dibuje una imagen orbitalaria para justificar la transposición de Claisen.**

PROBLEMA 19-37 **Cuando el alil 2,6-dimetilfenil éter experimenta la transposición de Claisen, el átomo de carbono unido originalmente al oxígeno pasa a estar unido al anillo aromático. Proponga un mecanismo que explique este resultado.**

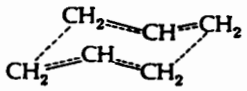


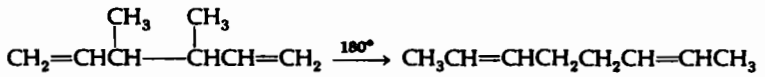
El ejemplo más simple de la transposición de Cope consiste en la migración de un enlace σ en el 1,5-hexadieno. La predicción es que la reacción será suprafacial-suprafacial, creyéndose que transcurre a través de un estado de transición de seis miembros geométricamente similar a una conformación de silla. Cuando los sustituyentes del esqueleto de 1,5-hexadieno permiten seguir el curso estereoquímico, se encuentra que la reacción es estereoespecífica.



1,5-Hexadieno

vía

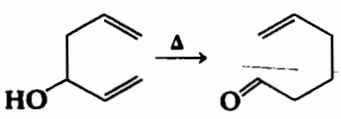




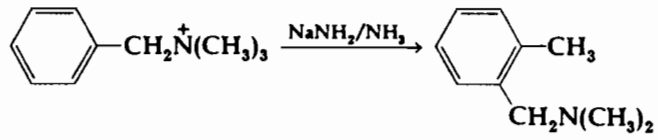
***meso*-3,4-Dimetil-1,5-hexadieno** **Z,E-2,6-Octadieno (cis, trans)**

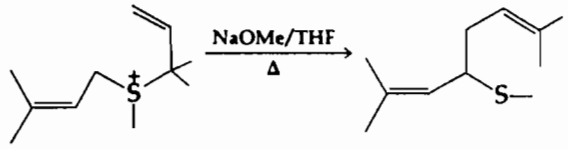
PROBLEMA 19-38 **Indique cómo un estado de transición en forma de silla puede explicar el curso estereoquímico observado para la transposición de Cope del *meso*-3,4-dimetil-1,5-hexadieno.**

PROBLEMA 19-39 **Aunque las reacciones pericíclicas son, en principio, reversibles, la transposición de *oxi-Cope* del 3-hidroxi-1,5-hexadieno es irreversible. Explique este hecho experimental.**



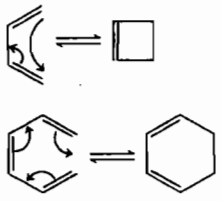
PROBLEMA 19-40 **Proponga mecanismos, utilizando luego el análisis HOMO-LUMO de simetría orbital, para explicar los resultados de las siguientes transposiciones sigmatrópicas de iluros.**

a 

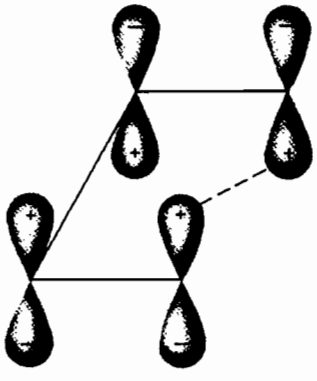
b 

B. Transposiciones electrocíclicas

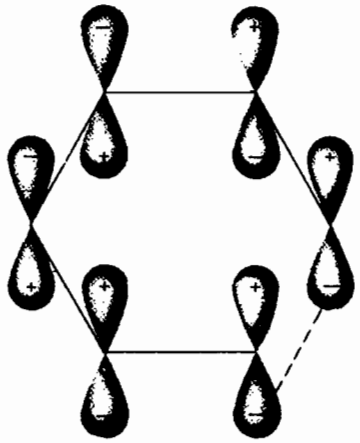
Se conocen muchas transformaciones en las que se interconvierten un polieno conjugado y un cicloalqueno. Estos procesos se conocen como *transposiciones electrocíclicas*. Las interconversiones butadieno-ciclobuteno y hexatrieno-ciclohexadieno constituyen ejemplos típicos de estas transposiciones.



La consideración del HOMO del polieno aporta una base para el análisis de simetría orbital de los procesos de reorganización de enlaces. La reacción es energéticamente favorable (permitida) cuando se juntan los lóbulos de igual signo matemático de los orbitales terminales.

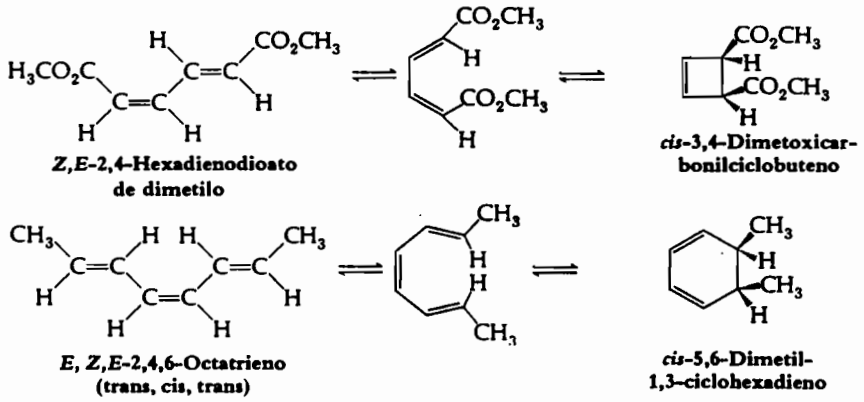


HOMO del butadieno (ψ_2)



HOMO del hexatrieno (ψ_3)

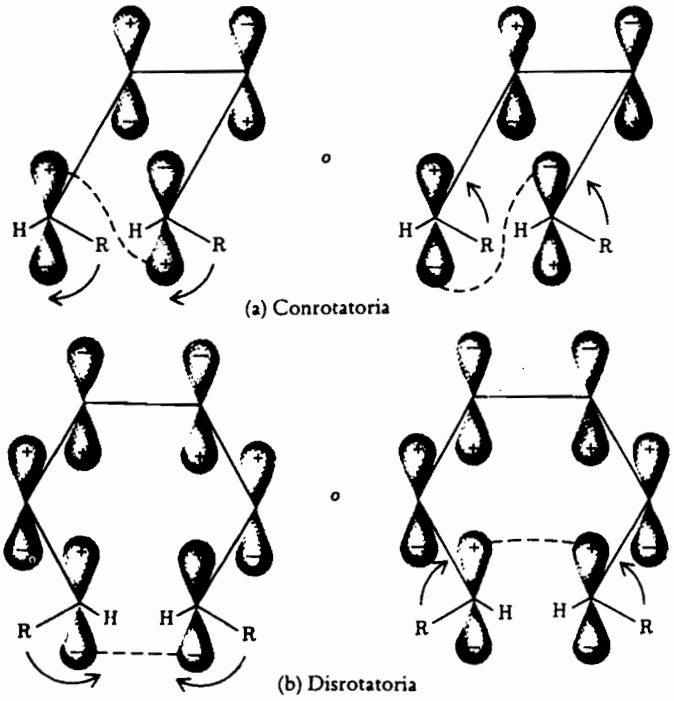
Cuando existen sustituyentes en los extremos del polieno se pone de manifiesto una interesante característica de las reacciones electrocíclicas. *La ciclación sigue un curso estereoquímico único.*



Un análisis de simetría orbital permite la racionalización de la estereoespecificidad observada. Al tener lugar la formación del enlace σ entre los extremos del dieno, estos lóbulos de orbital deben girar hasta un plano geométrico común. Los sustituyentes unidos a los átomos implicados en la formación de enlace deben girar también en la misma dirección. Así, *la simetría orbital puede justificar la estereoquímica de la reacción* (fig. 19-4).

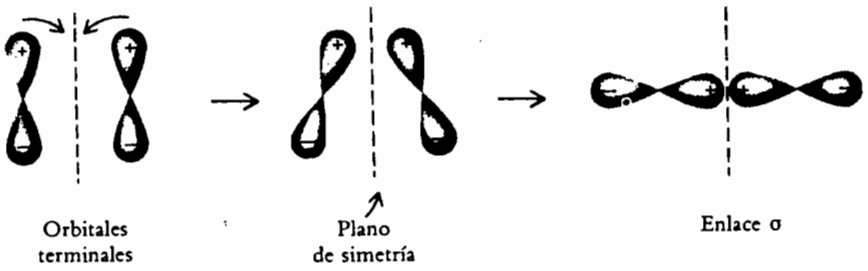
FIGURA 19-4

Interacciones de orbitales HOMO para una reacción electrocíclica conrotatoria y disrotatoria

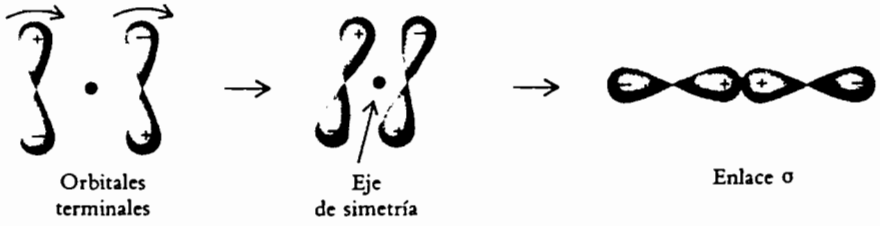


Cuando los sustituyentes (y los lóbulos de los orbitales) se mueven en el mismo sentido rotacional durante la formación o ruptura de enlace, se dice que el proceso es *conrotatorio*. Si la rotación tiene lugar en sentidos opuestos es *disrotatorio*. La transformación electrocíclica térmica de un sistema de cuatro electrones π transcurre de forma conrotatoria, mientras que la de un sistema de seis electrones π es disrotatoria.

También puede utilizarse el método de los diagramas de correlación (sección 12-3*C*) para analizar estas transposiciones. Se eligen los elementos de simetría cuya simetría se mantiene a lo largo del proceso de formación o ruptura de enlace. Se encuentra, por ejemplo, que en la conversión electrocíclica *disrotatoria* se mantiene un *plano de simetría*.



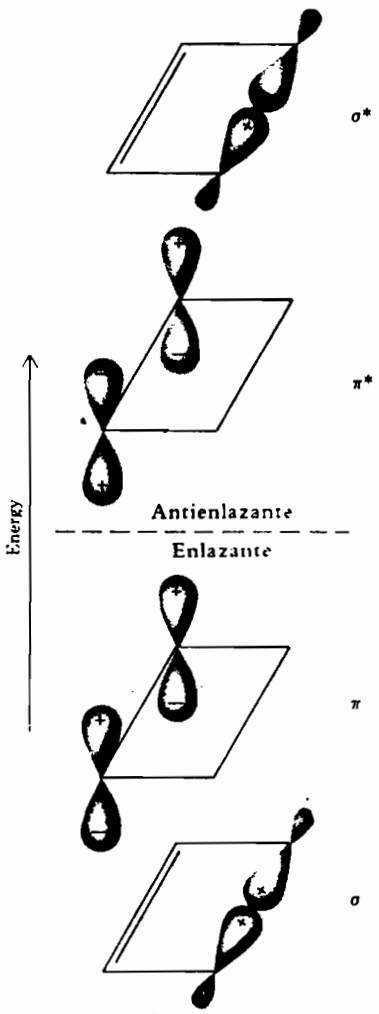
Si la reacción transcurre se forma *conrotatoria*, se conserva un *eje binario* de simetría:



Al analizar la reacción butadieno-ciclobuteno, deben tomarse en consideración las propiedades de simetría de los orbitales moleculares que experimentan cambio. Ya estamos familiarizados con los cuatro orbitales moleculares del butadieno (fig. 12-1). Para el ciclobuteno tenemos los orbitales enlazantes y antienlazantes σ y π, representados en la figura 19-5 por orden de energía creciente.

Podemos desarrollar ahora un diagrama de correlación para el caso en que se conserve un plano de simetría y para el caso en que se conserve un eje de simetría. Se examinan los cuatro orbitales moleculares del butadieno y del ciclobuteno en función de los dos elementos de simetría. Los resultados se han resumido en la tabla 19-1. Los datos de la tabla conducen a diagramas de correlación para los casos del plano de simetría y del eje de simetría (fig. 19-6). Los resultados indican que existe correlación entre los orbitales enlazantes del estado fundamental en el diagrama que refleja un eje de simetría (fig. 19-6*a*). Se predice entonces que la reacción térmica será un proceso conrotatorio permitido.

FIGURA 19-5



Orbitales moleculares σ y π del ciclobuteno.

La correlación de simetría para el caso que implica un plano de simetría requiere el cruzamiento entre orbitales enlazantes y antienlazantes (fig. 19-6*b*). No se trata, pues, de un proceso térmico energéticamente favorable, por lo que el

TABLA 19-1

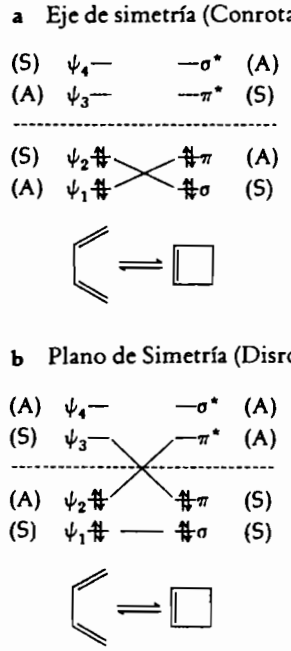
Resumen de las propiedades de simetría de los orbitales moleculares del butadieno y ciclobuteno. S = simétrico; A = antisimétrico.

Butadieno			Ciclobuteno		
	Elemento de Simetría			Elemento de Simetría	
Orbital	Plano	Eje	Orbital	Plano	Eje
Ψ_4	A	S	σ^*	A	A
Ψ_3	S	A	π^*	A	S
Ψ_2	A	S	π	S	A
Ψ_1	S	A	σ	S	S

proceso disrotatorio está prohibido por la simetría. Veremos en el capítulo 21 que la correlación de simetría favorable entre orbitales enlazanes y antienlazantes es característica de las reacciones fotoquímicas.

FIGURA 19-6

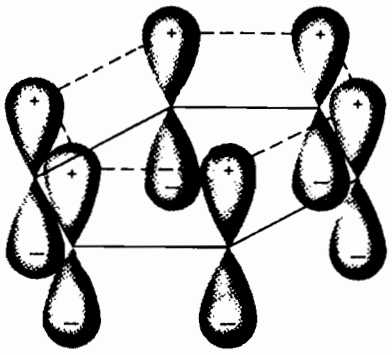
Diagramas de correlación para la interconversión butadieno-ciclobuteno.



PROBLEMA 19-41 | **Utilice el método de los diagramas de correlación para analizar la transposición electrocíclica térmica del 1,3,5-hexatrieno a 1,3-ciclohexadieno.**

C. Análisis Möbius-Hückel de las reacciones pericíclicas

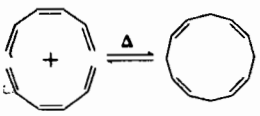
La relación entre la estabilidad aromática y el número de electrones de un sistema conjugado se consideró en el capítulo 13. Vimos que $4n+2$ electrones π constituyen una configuración electrónica particularmente favorable (sec. 13-1*D*). Los sistemas con $4n$ electrones π no se encuentran estabilizados y se denominan a menudo antiaromáticos. Este concepto se ha aplicado a los mecanismos de las reacciones pericíclicas en forma del denominado método de *Möbius-Hückel*. La idea que se encuentra detrás de este método es la de que una reacción pericíclica que transcurra a través de un *estado de transición de tipo aromático* (por lo que a las interacciones electrónicas se refiere) *será energéticamente favorable* (es decir, permitida).



Sistema aromático de seis electrones π

El concepto Möbius-Hückel, aunque deriva de la teoría de los orbitales moleculares, puede emplearse para analizar reacciones pericíclicas sin utilizar los orbitales moleculares reales. Se asigna a cada átomo del sistema que interacciona un orbital *p* con un lóbulo blanco y un lóbulo negro (o cualquier otra designación conveniente). Los átomos de hidrógeno que participen en la reacción se representan mediante un círculo de un color que representa un orbital *s*. Para simplificar, dibujamos cada reactivo con los lóbulos blancos en un lado y los negros en el otro.

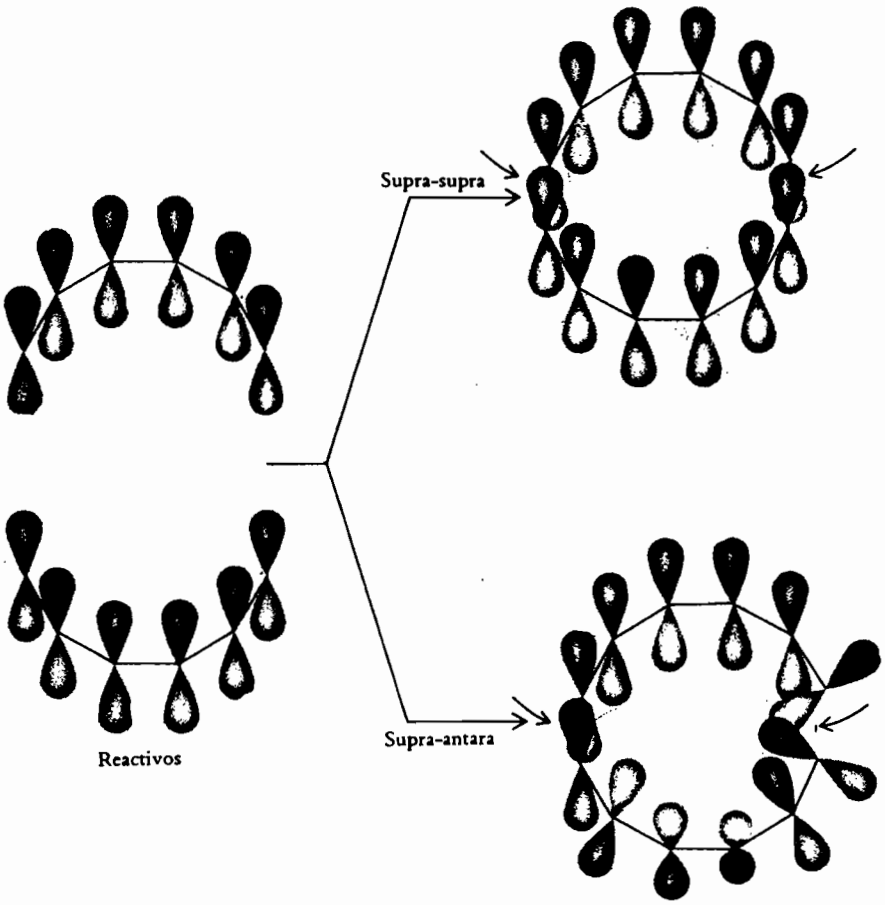
Se unen entre sí los lóbulos que representan los puntos de formación de enlace de manera que representen el carácter suprafacial o antarafacial (o bien conrotatorio o disrotatorio) de la reacción. Como ejemplo del análisis Möbius-Hückel, consideremos la cicloadición térmica de dos moléculas de 1,3,5-hexatrieno para dar un ciclododecatetraeno.



La reacción puede tener lugar de manera suprafacial o antarafacial sin restricciones geométricas serias. Los mecanismos de formación de enlace para ambas posibilidades se representan mediante la orientación apropiada de los lóbulos coloreados. Las flechas apuntan hacia las posiciones de formación de nuevos enlaces.

Todos los lóbulos coloreados del mecanismo suprafacial-suprafacial se encuentran en la parte superior. Al trazar un camino alrededor del ordenamiento cíclico de los lóbulos, no tiene lugar ningún cambio en la fase del color. Un dibujo en el que *no existe ninguno o existe un número par de cambios de fase* en la relación entre orbitales adyacentes representa un *sistema Hückel*. Las reacciones térmicas que transcurren a través de caminos Hückel son permitidas por la simetría cuando poseen $4n+2$ electrones en interacción. Así, la anterior cicloadición supra-supra es prohibida, dado que posee 12 electrones y *no* se trata de un sistema $4n+2$.

El mecanismo suprafacial-antarafacial representado en la figura siguiente posee una torsión en la ordenación cíclica de lóbulos orbitales. En un punto, se ha representado un cambio de fase mediante un lóbulo coloreado adyacente a un lóbulo blanco. Esta situación puede compararse con una cinta de Möbius, la interesante figura matemática que posee una sola superficie. Un dibujo en el que



existe *un cambio o un número impar de cambios de fase* representa un sistema Möbius (o anti-Hückel). Las reacciones térmicas que transcurren a través de caminos Möbius son permitidas si poseen $4n$ electrones que interaccionan. La cicloadición [6 + 6] supra-antara será, por consiguiente, permitida. Las reglas para la aplicación del método Möbius-Hückel se han resumido en la tabla 19-2.

El análisis Möbius-Hückel puede aplicarse a cualquier tipo de reacción pericíclica. En la sección 12-3 analizamos la reacción electrocíclica de Diels-Alder por el método HOMO-LUMO. La utilización del método Möbius-Hückel debe conducir al mismo resultado, es decir, que la reacción es un proceso suprafacial-suprafacial permitido por la simetría. En este caso dibujamos representaciones de

TABLA 19-2

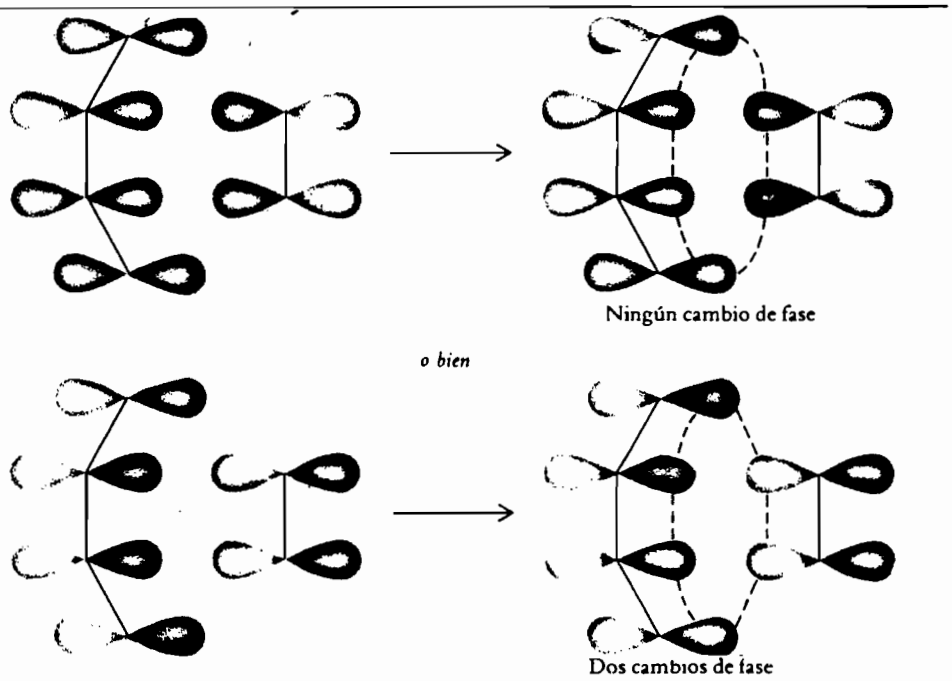
Reglas para el análisis Möbius-Hückel de la simetría orbital de las reacciones pericíclicas térmicas.

Número de cambios de fase	Tipo de sistema	Número de electrones	
		Permitida	Prohibida
0, 2, 4,...	Hückel	$4n + 2$	$4n$
1, 3, 5,...	Möbius	$4n$	$4n + 2$

orbitales para el dieno y el dienófilo reaccionantes. Los dibujos muestran cero o dos cambios de fase en función de cómo disponemos los lóbulos coloreados. En cualquier caso, se predice que se trata de un sistema Hückel. Por consiguiente, los $4n+2$ electrones π de las reacciones de Diels-Alder conducen a un proceso térmico «permitido» (fig. 19-7).

FIGURA 19-7

Análisis Möbius-Hückel de la reacción de Diels-Alder.



Consideremos como ejemplo adicional el desplazaniento sigmatrópico [1,5] de un átomo de hidrógeno. Representamos el sistema pentadienílico mediante cinco orbitales *p* y el átomo de hidrógeno mediante un círculo. Cuando la migración de hidrógeno tiene lugar mediante un proceso suprafacial, no se observa cambio de fase. El mecanismo es tipo Hückel y el proceso es permitido porque participan en él seis electrones π (fig. 19-8). Si hubiéramos representado el proceso como antarafacial, se habría observado un cambio de fase, es decir, un sistema Möbius. Dado que el sistema posee seis electrones π, *no* hubiera sido permitido por la simetría (fig. 19-8).

PROBLEMA 19-42

Utilice el método Möbius-Hückel para predecir si cada una de las siguientes reacciones es permitida o prohibida por la simetría.

a Una transposición sigmatrópica suprafacial [3,3].

b Una transposición sigmatrópica aniónica suprafacial [2,3].

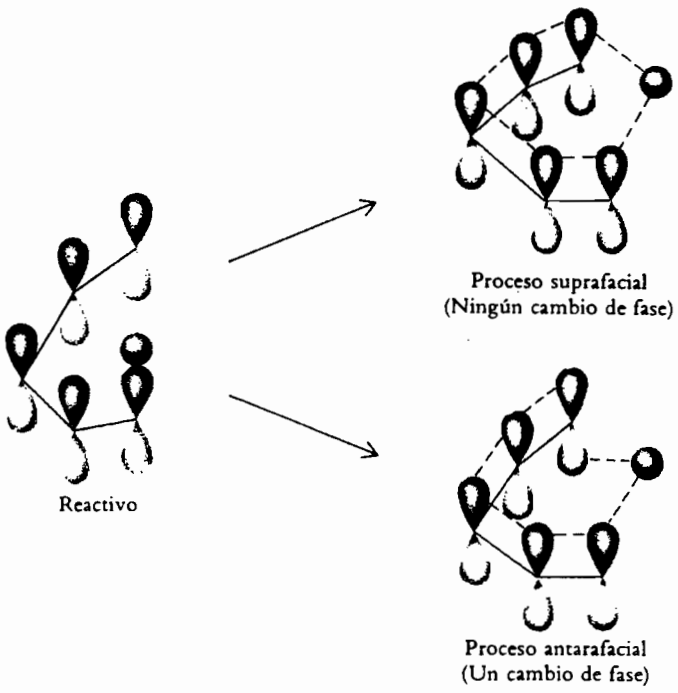
c Una transposición sigmatrópica aniónica [1,2] en la que un átomo de carbono migra con inversión de configuración.

d Una cicloadición suprafacial-suprafacial [2 + 2].

e El cierre electrocíclico conrotatorio de anillo del 1,3,5-hexatrieno.

FIGURA 19-8

Análisis Möbius-Hückel de la migración sigmatrópica [1,5] de hidrógeno.



19-4 RESUMEN

Las transposiciones moleculares son reacciones en las que átomos o grupos migran dentro de una molécula. A menudo tiene lugar un cambio en el esqueleto molecular. Las transposiciones que implican la migración de un grupo con los electrones de su enlace hacia un centro deficitario en electrones son las más comunes. Las migraciones hacia un carbocatión se clasifican en sentido amplio como transposiciones de Wagner-Meerwein, hallándose favorecidas cuando la migración conduce a la formación de un carbocatión más estable.

Las tendencias de los diferentes grupos a migrar hacia un centro deficitario en electrones se han recopilado en una secuencia de aptitudes migratorias. Aunque los valores relativos de las aptitudes migratorias dependen de la reacción concreta que se considera, se encuentra generalmente que está favorecida la migración de los grupos ricos en electrones.

Pueden tener lugar cambios configuracionales en el grupo que migra y en el término de la migración. En la mayoría de ejemplos de transposiciones hacia un centro deficitario en electrones, el grupo que migra retiene su configuración mientras que la estereoselectividad en el término de migración tiende hacia la inversión. La migración de los grupos arilo es generalmente estereoespecífica como resultado de la formación de un ion fenonio intermedio.

Un gran número de reacciones de importancia sintética implican migraciones hacia átomos deficitarios en electrones diferentes de los carbocationes. Entre ellas

se cuentan la migración hacia el átomo de carbono de un carbeno, así como las migraciones hacia átomos de nitrógeno y oxígeno. Se ha propuesto la participación de carbocationes tetra- y pentacoordinados en ciertas transposiciones desde carbono hacia carbono.

Las transposiciones que transcurren a través de intermedios carbaniónicos y radicalarios son mucho menos comunes. Las transposiciones por radicales libres se inician a menudo mediante la descarbonilación de aldehídos. Las transposiciones aniónicas tienen lugar generalmente en medios fuertemente básicos, implicando frecuentemente la formación de un carbanión. En algunos casos, la ruptura homolítica de un enlace de la molécula aniónica puede conducir a una transposición radicalaria.

Algunas transposiciones moleculares transcurren mediante mecanismos pericíclicos. Para explicar y predecir los cursos de estas reacciones pueden utilizarse los métodos de la simetría orbital.

19-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

19-43 Una de las muchas reacciones utilizadas para demostrar la ruptura acilo-oxígeno en la hidrólisis de ésteres es la reacción del acetato de neopentilo con ácido acuoso.

$$CH_3CO_2CH_2C(CH_3)_3 + H_2O \xrightarrow{H_3O^+} CH_3CO_2H + (CH_3)_3CCH_2OH$$

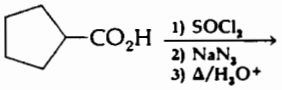
¿Qué productos serían de esperar si hubiera existido ruptura alquilo-oxígeno?

19-44 Prediga el producto principal de cada una de las siguientes reacciones:

a $C_6H_5CH_2COCl \xrightarrow[2)\ Ag_2O/H_2O\ 3)\ H_3O^+]{1)\ CH_2N_2/Et_2O}$

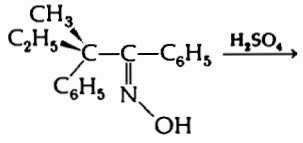
b $C_6H_5C(CH_3CH_2)=NOH \xrightarrow{PCl_5}$

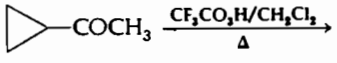
(Ambos estereoisómeros)

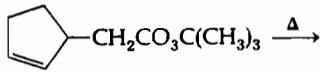
c  $\xrightarrow[2)\ NaN_3\ 3)\ \Delta/H_3O^+]{1)\ SOCl_2}$

d *cis*-2,3-Dimetilciclobutanona $\xrightarrow[2)\ \Delta]{1)\ CH_2N_2/Et_2O}$

(Opticamente activa)

e  $\xrightarrow{H_2SO_4}$

f  $\xrightarrow[\Delta]{CF_3CO_3H/CH_2Cl_2}$

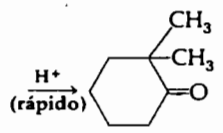
g  $\xrightarrow{\Delta}$

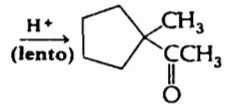
19-45 Aunque no se observan migraciones 1,2 de un átomo de hidrógeno en transposiciones radicalarias, las correspondientes migraciones 1,4 y de rango superior son comunes. Se cree que tales transposiciones intramoleculares radicalarias transcurren mediante mecanismos cíclicos. Se han obtenido pruebas a favor de este tipo de proceso al estudiar la adición de un radical metilo marcado al etileno.

$$2\ CH_2{=}CH_2 + \cdot CD_3 \longrightarrow CD_3CH{=}CH_2 + CD_2HCH{=}CH_2 + CH_2DCH{=}CH_2$$

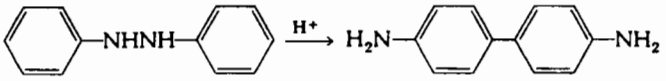
Los productos de reacción pueden explicarse mediante una serie de pasos de transferencia de átomos de hidrógeno (y deuterio) a partir de un radical libre pentilo formado inicialmente. Sugiera un mecanismo.

19-46 Justifique los diferentes resultados observados al tratar con ácido cada uno de los isómeros del 1,2-dimetil-1,2-ciclohexanodiol.

cis-1,2-Dimetil-1,2-ciclohexanodiol $\xrightarrow[\text{(rápido)}]{H^+}$ 

trans-1,2-Dimetil-1,2-ciclohexanodiol $\xrightarrow[\text{(lento)}]{H^+}$ 

19-47 La *transposición bencidínica* del hidrazobenceno está catalizada por ácido, habiéndose demostrado mediante diversos estudios de marcaje que se trata de un proceso intramolecular. Proponga un mecanismo para la reacción.



Hidrazobenceno **Bencidina**

19-48 Al solvolizar en ácido acético el brosilato de *endo*-2-norbornilo ópticamente activo, el acetato de *exo*-2-norbornilo producido posee un pequeño porcentaje de actividad óptica. Este hecho contrasta con la misma reacción del brosilato de *exo*-2-norbornilo ópticamente activo, en la que sólo se obtiene producto racémico. Justifique el resultado para el caso del reactivo endo.

19-49 Utilice consideraciones de simetría orbital para predecir el producto de la ciclación *térmica* de cada uno de los siguientes compuestos:

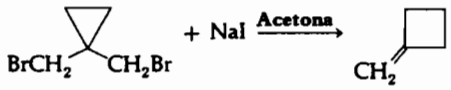
a *E,Z,Z*-2,4,6-Octatrieno.

b 1,6-Dimetil-*Z,Z,Z*-1,3,5-ciclodecatrieno.

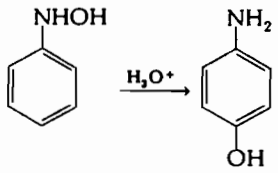
c 7-Ciano-7-trifluorometil-*Z,Z,Z*-1,3,5-cicloheptatrieno.

d *E,Z,Z,E*-2,4,6,8-Decatetraeno.

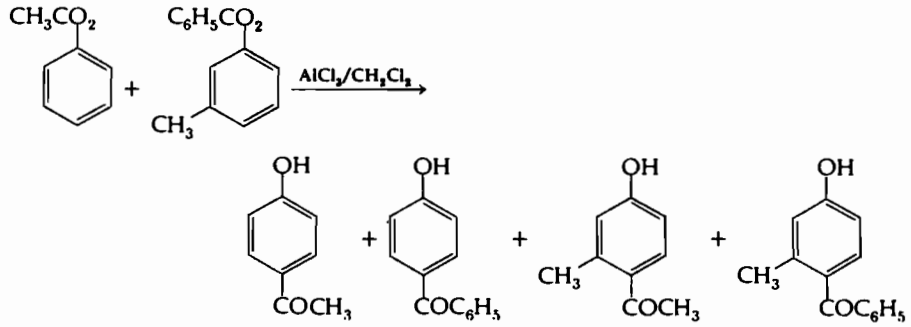
19-50 Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones:

a 

b $CH_3CH_2CH_2CH_2OH \xrightarrow{H_2O^+} CH_3CH{=}CHCH_3$

c 

d $(CH_3)_2\overset{Br}{\underset{|}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2Br \xrightarrow[2)\ H_3O^+]{1)\ OH^-} (CH_3)_2C{=}CHCO_2H$

e 

f $C_6H_5\overset{*CH_3}{\underset{}{CH}}-\overset{CH_3}{\underset{}{CHNH_2}} \xrightarrow{HNO_2/H_2O} C_6H_5\overset{*CH_3}{\underset{}{CH}}-\overset{CH_3}{\underset{}{CHOH}} + C_6H_5\overset{CH_3}{\underset{}{CH}}-\overset{*CH_3}{\underset{}{CHOH}}$

19-51 Para justificar la retención de configuración del grupo que migra, se ha propuesto que la transposición de Stevens y otras transposiciones aniónicas 1,2 transcurren mediante un mecanismo concertado de desplazamiento frontal. ¿Qué predice para este proceso la simetría orbital? (Considere el enlace del iluro como un doble enlace.)

$$C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}\overset{-}{C}H-\overset{+}{N}(CH_3)_2 \longrightarrow C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}CHN(CH_3)_2$$
$$\qquad\qquad\quad C_6H_5CHCH_3 \qquad\qquad\quad C_6H_5CHCH_3$$

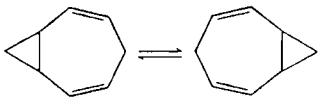
Opticamente activo **Retención de configuración**

19-52 La transposición de Beckmann se ve acompañada a menudo de una transposición «anormal» de Beckmann (en realidad una fragmentación).

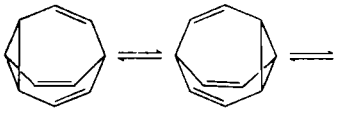
$$(C_6H_5)_2CH\overset{NOH}{\overset{\|}{C}}CCH_3 \xrightarrow{H_2SO_4} \underset{\text{Transposición}}{(C_6H_5)_2CHNH\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_3} + \underset{\text{Fragmentación}}{(C_6H_5)_2CHOH} + CH_3C{\equiv}N$$

Proponga un mecanismo para esta reacción anormal e indique qué grupos migradores pueden conducir a cantidades significativas de este producto secundario.

19-53 La transposición sigmatrópica [3,3] de Cope ha tenido un considerable interés teórico a causa de la posibilidad de *transposiciones degeneradas*, procesos de migración de enlaces en los que el reactivo y el producto son químicamente idénticos. (La transposición del 1,5-hexadieno es degenerada.) El proceso no es un caso de resonancia, dado que hay átomos que se cambian de posición durante la transposición. Se utilizan a menudo los términos *tautomería de enlaces de valencia* e *isomería fluxional* para describir estos cambios (sec. 6-3C). El biciclo[5,1,0]octa-2,5-dieno y el triciclo[3,3,2,$0^{2,8}$],deca-3,6,9-trieno (*bulvaleno*) constituyen ejemplos de moléculas fluxionales. Utilice flechas mecanísticas para mostrar sus transposiciones de enlaces.



Biciclo[5,1,0]octa-2,5-dieno

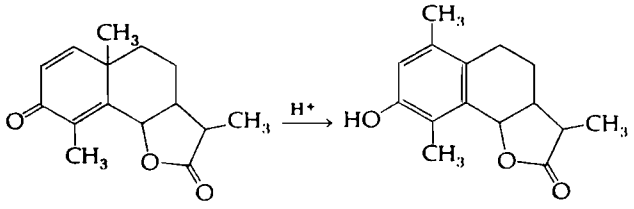


$1{,}2 \times 10^6$ posibilidades más

Bulvaleno

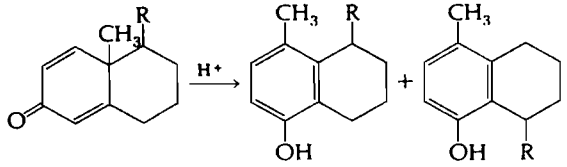
19-54 Proponga un mecanismo para cada una de las siguientes transformaciones:

a La cetolactona natural santonina se extrae de plantas indias para su utilización como medicina local en el control de los parásitos intestinales. En ácido sulfúrico, la santonina se convierte en desmotroposantonina.

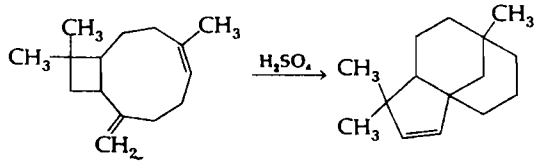


Santonina **Desmotroposantonina**

b Considerando el mecanismo de la anterior transformación de la santonina, racionalice la siguiente reacción, análoga, pero algo más compleja.

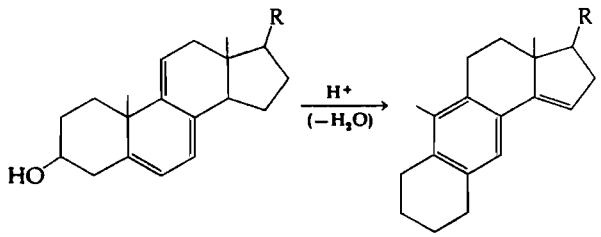


c El aceite cariofileno es un constituyente natural del clavo. Por tratamiento con ácido sulfúrico se isomeriza a una sustancia denominada cloveno.

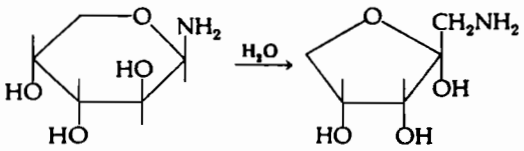


Cariofileno **Cloveno**

d La *transposición antraesteroídica* de muchos esteroides.



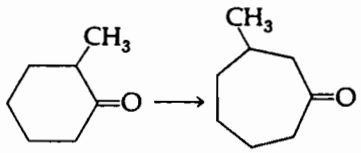
e La *transposición de Amadori*.



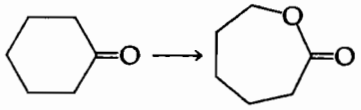
19-55 Indique cómo podrían realizarse las siguientes transformaciones mediante secuencias en las que intervenga una reacción de transposición.

a $(C_6H_5)_2CO \longrightarrow C_6H_5CONHC_6H_5$

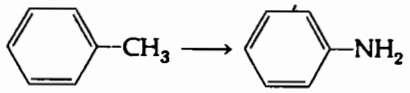
b



c

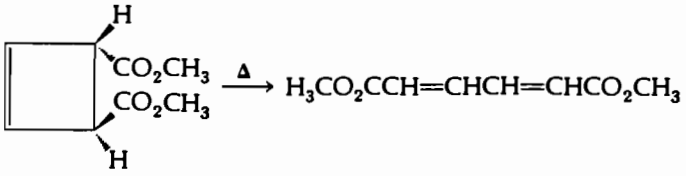


d

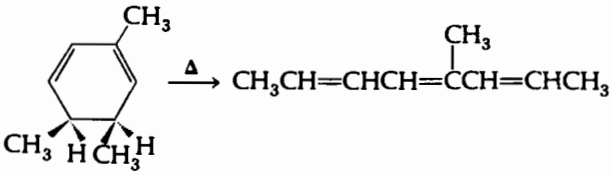


19-56 La apertura electrocíclica de anillo es exactamente el proceso inverso de la ciclación. Se correlacionan los signos de los lóbulos de los orbitales de los extremos del polieno en formación con el HOMO del mismo polieno. Utilice los métodos de la simetría orbital para predecir el curso estereoquímico de cada una de las siguientes reacciones térmicas:

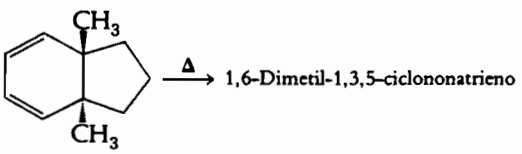
a



b



c



1,6-Dimetil-1,3,5-ciclononatrieno

***19-57** Al calentar el 1,5-hexadien-3-ol, se obtiene un compuesto isómero **A**, que posee absorciones IR características a 2.700 cm^{-1} (3,7 μm), 1.736 cm^{-1} (5,76 μm) y 1.650 cm^{-1} (6,06 μm), y una débil absorción UV a 290 nm. Proponga una estructura para el compuesto **A**.

20 POLIMEROS NATURALES Y SINTETICOS

20-1 CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES

A. El esqueleto covalente. B. Propiedades físicas. C. Cristalinidad. D. Estereoquímica.

20-2 PREPARACION DE POLIMEROS SINTETICOS

A. Clasificación de las reacciones de polimerización. B. Mecanismos. C. Copolimerización. D. Polímeros sintéticos típicos.

20-3 FIBRAS

A. Características estructurales de las fibras. B. Fibras naturales. C. Fibras sintéticas.

20-4 RESUMEN

20-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

Nuestro estudio de la química orgánica se ha basado principalmente en moléculas relativamente pequeñas, si bien sabemos que algunas moléculas muy grandes —*macromoléculas*— desempeñan un importante papel en la química de los procesos vitales. Las poliamidas (proteínas, sec. 16-3) y los polisacáridos (sec. 15-3) son componentes estructurales de los seres vivos, constituyendo además dos de las tres principales clases de alimentos humanos. Los ácidos nucleicos (sec. 16-3*D*) son las macromoléculas responsables de la transmisión de características genéticas en los seres vivos.

Las macromoléculas de origen sintético afectan también a nuestro modo de vida. Los materiales conocidos como plásticos nos sirven de múltiples maneras. Se utilizan como materiales estructurales, como fibras y como películas protectoras, pareciendo indispensables para el mundo moderno. La cantidad de material polimérico comercializado por la industria química sobrepasa con mucho al conjunto de todos los demás productos orgánicos sintéticos. El impacto económico de estos materiales es tal que más de la mitad de los químicos empleados por la industria se hallan relacionados de algún modo con la producción de macromoléculas.

Las grandes moléculas están compuestas de muchas unidades más pequeñas, denominadas *monómeros*. La combinación química de muchos monómeros conduce a macromoléculas conocidas como *polímeros*. Las características de los polímeros pueden relacionarse con la naturaleza de las unidades de monómero, así como con las interacciones intra- e intermoleculares en el seno de las macromoléculas.

20-1 CARACTERISTICAS ESTRUCTURALES

A. El esqueleto covalente

Antes de 1930 se creía que los polímeros eran agregados coloidales de muchas moléculas pequeñas. Sus propiedades se atribuían a diversas fuerzas atractivas que mantenían unidos los componentes. El trabajo pionero de Staudinger sentó las bases para nuestra comprensión moderna de los polímeros, demostrando que éstos son en realidad macromoléculas. Staudinger recibió el premio Nobel de química en 1953 por sus trabajos, mientras que Flory recibió el mismo premio en 1974 por el desarrollo de métodos para el estudio de las propiedades de las macromoléculas.

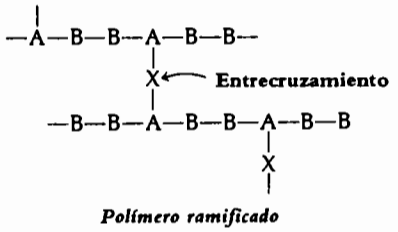
Los polímeros están compuestos de secuencias repetitivas de unidades de monómero conectadas por enlaces covalentes. Cuando todas las unidades de monómero son idénticas, se forma un *homopolímero*. Los *copolímeros* constan de más de una clase de monómero, siendo posible una variedad de ordenaciones.

$$\underset{\text{Monómero}}{n\text{A}} \longrightarrow \underset{\text{Homopolímero}}{\text{A—A—A—A—A—A} \equiv \text{A(A)}_{n-2}\text{A}}$$

$$n\text{A} + n\text{B} \longrightarrow \underset{\textit{Copolímero}}{\text{A—B—A—B—A—B—A—B} \equiv \text{A(B - A)}_{n-1}\text{B}}$$

El número *n* indica el grado de polimerización; es decir, el número de moléculas de monómero que se combinan para formar una macromolécula particular. Ambos polímeros representados anteriormente son ordenaciones lineales de unidades de monómero. En un *polímero lineal*, cada monómero (excepto las unidades terminales) debe formar un enlace en cada uno de sus extremos. Otra ordenación de unidades de monómero conduce a un *polímero ramificado*. Los polímeros ramificados son copolímeros que contienen algún monómero con tres o más puntos por los que unirse a otras unidades de monómero mediante enlaces covalentes.

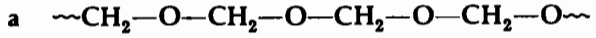
Los enlaces entre cadenas poliméricas se conocen como *entrecruzamientos*. Pueden formarse durante el proceso inicial, de polimerización o mediante una reacción posterior de las cadenas poliméricas. Cuando el entrecruzamiento tiene lugar tras la polimerización inicial deben activarse los grupos funcionales situados a lo largo de las cadenas poliméricas. En algunos casos, los grupos funcionales de los monómeros forman los entrecruzamientos; en otros casos, se adicionan moléculas pequeñas para que promuevan y participen en el proceso de entrecruzamiento.

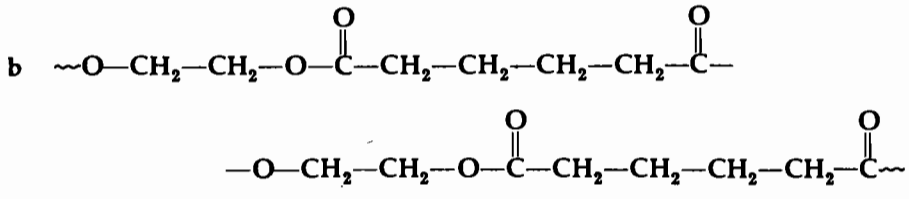


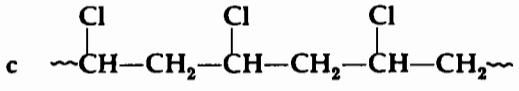
Polímero ramificado

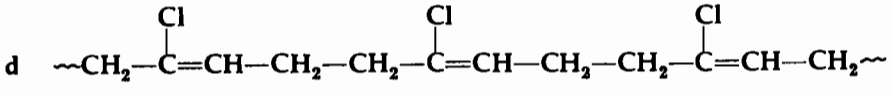
PROBLEMA 20-1

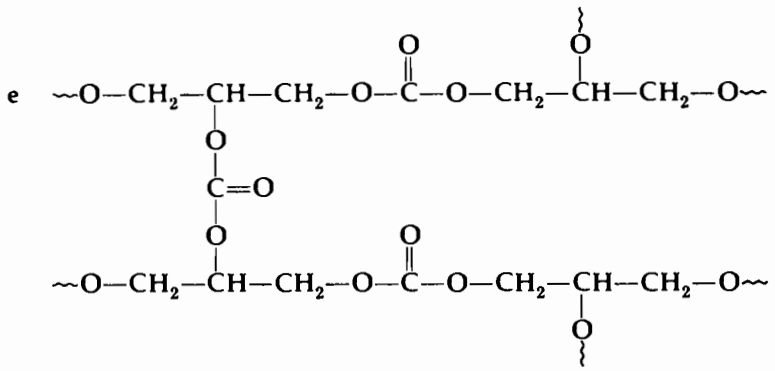
(i) Indique cuáles de las siguientes estructuras poliméricas corresponden a homopolímeros y cuáles a copolímeros; (ii) señale los enlaces que conectan unidades de monómeros; (iii) indique los entrecruzamientos cuando los haya.

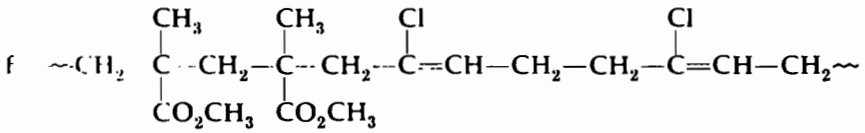
a 

b 

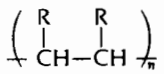
c 

d 

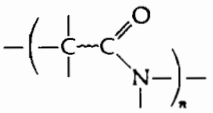
e 

f 

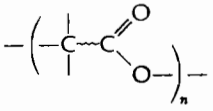
Aunque se conoce un gran número de estructuras poliméricas, sólo unos pocos tipos generales resultan de gran importancia. Los hidrocarburos poliméricos formados a partir de monómeros olefínicos representan probablemente la principal partida industrial de polímeros. El polietileno, el polipropileno y el poliestireno pertenecen a esta categoría.



Los polímeros sintéticos del nilón y los polímeros proteínicos naturales, tales como la lana, constituyen ejemplos de poliamidas.



Los poliésteres, los componentes de muchas fibras sintéticas, constituyen un tercer tipo estructural general.



B. Propiedades físicas

Las principales características de los polímeros son consecuencia de la naturaleza y ordenación covalente de las unidades del monómero; lo que en el caso de las proteínas se denomina estructura primaria (sec. 16-2C). No obstante, los enlaces covalentes no justifican, en la mayoría de polímeros, todas las propiedades observadas. También deben tomarse en consideración fuerzas intermoleculares más débiles entre cadenas poliméricas. Se cree que las más importantes de estas interacciones «débiles» son el enlace de hidrógeno, las interacciones electrostáticas y las fuerzas de van der Waals.

Como resultado de interacciones enlazantes y antienlazantes, se tienen polímeros con una variedad de características físicas. Algunos, como el poli(cloruro de

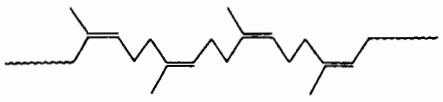
vinilo) y la celulosa-lignina de la madera, son suficientemente duros y fuertes para utilizarse como materiales de construcción. La baquelita es dura, pero también frágil, por lo que su uso se limita a la construcción de artículos pequeños en los que la resistencia no sea crítica. El nilón, una poliamida sintética, y la seda, una poliamida natural, poseen, en forma de fibras, una excelente resistencia a la tensión. Los polímeros tales como el caucho se denominan *elastómeros*. Los elastómeros son blandos y suficientemente elásticos para retornar a su forma original tras ser distorsionados.

Una clasificación de los polímeros se basa en su comportamiento al ser calentados. Los polímeros que se reblandecen o funden y que después solidifican, recuperando sus propiedades originales al enfriarse, son *termoplásticos*. Los polímeros que se reblandecen o funden al calentarlos, convirtiéndose entonces en sólidos infusibles, son *termoestables*. Este último término implica que no ha tenido lugar descomposición térmica.

Los polímeros termoestables se vuelven rígidos al calentar como consecuencia de una polimerización adicional o de entrecruzamiento. Los grupos funcionales que permanecen después de una polimerización incompleta son la fuente de los centros reactivos requeridos para que exista el carácter termoestable.

La propiedad de flujo o fusión de un polímero es importante por lo que respecta a la utilización de dicho polímero en la fabricación de productos comerciales. Muchos plásticos moldeables son modelados mientras están fundidos, siendo entonces calentados adicionalmente para que se conviertan en sólidos rígidos de las formas deseadas. Varias resinas poliméricas, tratadas con un iniciador (a menudo un peróxido), experimentan reacción convirtiéndose en sólidos *sin calentamiento intenso* en un proceso parecido al termoendurecimiento.

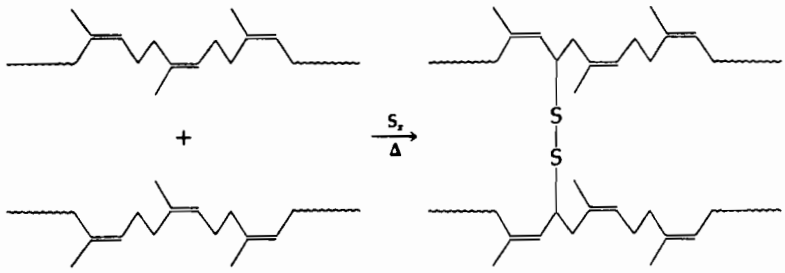
El tratamiento químico del caucho natural ilustra sobre los procedimientos utilizados para mejorar las propiedades de los polímeros. El látex del caucho es una suspensión coloidal de poliisopreno (sec. 11-5*A*) obtenida de ciertas plantas originarias de las regiones tropicales; el caucho de Hevea —un caucho natural— se compone de *Z*-poliisopreno, una larga cadena hidrocarbonada que contiene de 1.000 a 5.000 unidades isoprénicas.



***Z*-Poliisopreno**

Las cadenas de poliisopreno están enrolladas al azar y se mantienen unidas por fuerzas de van der Waals intermoleculares. Dado que las fuerzas intermoleculares son muy débiles, una fuerza de deformación externa no sólo estira los polímeros enrollados, sino que también permite se deslicen unos respecto a otros en un *flujo plástico*. Cuando cesa la fuerza, las cadenas poliméricas no retornan completamente a sus posiciones originales.

Para hacerlo más elástico, el caucho natural se calienta con azufre en un proceso conocido como *vulcanización*, en el que tiene lugar entrecruzamiento mediante la formación de puentes sulfuro y disulfuro entre las cadenas poliméricas, originándose la suficiente rigidez para evitar el flujo plástico. El caucho blando contiene un 1-2 por 100 de azufre. Si tiene lugar demasiado entrecruzamiento, el caucho se convierte en un sólido rígido, perdiendo sus propiedades elásticas.



PROBLEMA 20-2 **El proceso de vulcanización del caucho se acelera normalmente por adición de un iniciador radicalario. ¿De qué manera es esto coherente con la posición del puente disulfuro mostrada en la ecuación anterior?**

PROBLEMA 20-3 **Uno de los métodos utilizados inicialmente para la elucidación de la estructura del caucho natural fue la ozonólisis. El tratamiento oxidante de la reacción de ozonólisis condujo a ácido levulínico (ácido 4-oxopentanoico).**

a Muestre cómo este resultado da soporte a una estructura cabeza-a-cola para el poliisopreno.

b ¿Qué producto de ozonólisis se obtendría si el caucho también contuviera segmentos poliméricos cabeza-a-cabeza? ¿Y si contuviera segmentos poliméricos cola-a-cola (sec. 11-5*A*)?

Las propiedades físicas de los polímeros se modifican a menudo mediante aditivos que mejoran sus propiedades. Los *plastificantes* son líquidos relativamente no volátiles que se mezclan con los polímeros para que alteren sus propiedades por intrusión entre las cadenas poliméricas. Deben ser compatibles con el polímero para evitar que en períodos largos de tiempo se produzca sangrado. Los polímeros plastificados suelen ser más flexibles que los polímeros puros. El ftalato de «diisooctilo» es un plastificante común. Para prolongar las vidas de los polímeros se utilizan *estabilizantes* y *antioxidantes*. Para reducir la tensión superficial y mejorar las cualidades de manejo de las películas plásticas se adicionan *lubricantes*, como ácidos grasos.

C. Cristalinidad

Un polímero particular no está constituido por una única especie molecular. Más bien, los polímeros son mezclas de macromoléculas con estructuras y pesos moleculares similares que exhiben algunas propiedades características promedio. Los polímeros, por consiguiente, no cristalizan exactamente del mismo modo que lo hacen los compuestos *puros*. El empaquetamiento de moléculas idénticas requerido para formar estructuras cristalinas precisas sólo se alcanza parcialmente.

Sin embargo, algunos polímeros poseen muchas de las características físicas de los cristales y se dice que son cristalinos. Largos segmentos de cadenas poliméricas lineales se hallan orientados de manera regular unos respecto a otros. Tales

regiones cristalinas de un polímero se denominan *cristalitos*. Entre los cristalitos se extienden regiones no cristalinas, *amorfas*, que constituyen defectos en la estructura cristalina.

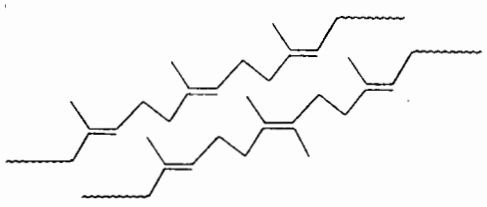
Los polímeros que contienen grupos funcionales polares muestran una considerable tendencia a ser cristalinos. La orientación se ve ayudada por la alineación de los dipolos de las diferentes cadenas. Muchas proteínas pueden cristalizarse a causa de su estructura helicoidal regular. El orden impuesto por los enlaces de hidrógeno también induce la cristalinidad.

Los grupos polares no son, no obstante, un prerrequisito necesario para la cristalinidad. Pueden prepararse polietileno y polipropileno cristalinos. Las interacciones de van der Waals entre las largas cadenas hidrocarbonadas originan suficiente energía atractiva *total* para justificar un elevado grado de regularidad en los polímeros. Las irregularidades tales como puntos de ramificación, unidades de comonómero y entrecruzamientos conducen a polímeros amorfos.

Los polímeros cristalinos son relativamente resistentes y no elásticos, poseyendo puntos de fusión característicos. Las fibras sintéticas nilón y Dacron son polímeros cristalinos característicos. Los polímeros amorfos no poseen verdaderos puntos de fusión, pero, en cambio, presentan *temperaturas de transición vítrea* a las que el material rígido y de aspecto vítreo se convierte en un líquido viscoso.

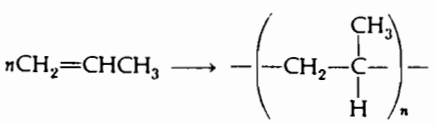
D. Estereoquímica

Las configuraciones espaciales de las moléculas poliméricas poseen un efecto crítico sobre las propiedades físicas del polímero. Consideremos de nuevo la estructura del caucho natural. Las moléculas de *Z*-poliisopreno no pueden empaquetarse juntas de manera ordenada a causa del impedimento estérico entre las cadenas y los grupos metilo. La estructura es amorfa, como es típico de los elastómeros. En cambio, el estereoisómero del caucho natural con configuración *E* en todos los dobles enlaces (la gutapercha) es un material cristalino rígido. Las moléculas se extienden una junto a otra a causa de que los grupos metilo de las cadenas laterales parecen encajar en la ordenación en zigzag de la cadena adyacente.



***E*-Poliisopreno**

El polipropileno constituye un ejemplo de la influencia de los centros quirales sobre las propiedades físicas de un polímero. Cuando el propileno polimeriza, el carbono número dos de cada unidad de monómero se convierte en quiral.



Del proceso de polimerización pueden derivar tres ordenaciones espaciales (figura 20-1):

1 *Atáctico*, en el que las configuraciones son aleatorias a lo largo de la cadena polimérica.
2 *Isotáctico*, en el que las configuraciones de todos los centros quirales son idénticas.
3 *Sindiotáctico*, en el que las configuraciones de los centros quirales se alternan.

Cada uno de estos estereoisómeros del polipropileno ha sido preparado. Las estructuras regulares de los polímeros isotácticos y sindiotácticos llevan a materiales cristalinos duros. Las configuraciones repetidas al azar a lo largo de la cadena del polímero atáctico originan un material elástico, amorfo y blando.

20-2 PREPARACION DE POLIMEROS SINTETICOS

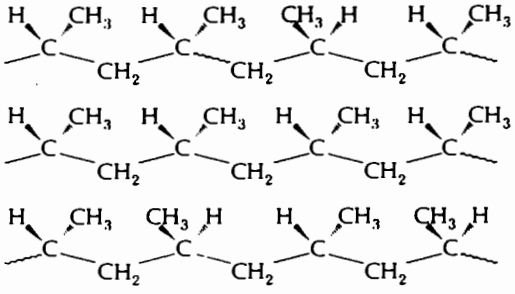
La preparación industrial de polímeros a partir de unidades monómeras tiene lugar por procesos iónicos y radicalarios que ya nos son familiares, y por otros catalizados por metales de transición. Una vez que el esqueleto químico básico de un polímero se ha formado, la clave para la obtención de un producto comercialmente satisfactorio depende del desarrollo de técnicas de proceso adecuadas. En la formación de polímeros pueden intervenir procesos en continuo o unitarios, de gases o líquidos, bajo condiciones homogéneas o heterogéneas. Por ejemplo, el polietileno de baja densidad (sec. 20-2*D*) se prepara tratando el etileno, junto a una cantidad catalítica de oxígeno, bajo presión en un reactor en forma de tubo largo calentado. El producto polimérico emerge continuamente por el extremo opuesto del reactor.

A. Clasificación de las reacciones de polimerización

Las reacciones de polimerización se clasifican normalmente en función de sus mecanismos. Los términos *reacción en cadena* y *reacción por pasos* son de uso común, si bien las designaciones antiguas de *adición* y *condensación* también se

FIGURA 20-1

Configuraciones del polipropileno.



utilizan. En la mayoría de los casos las reacciones en cadena son adiciones, mientras que las reacciones de condensación son por pasos.

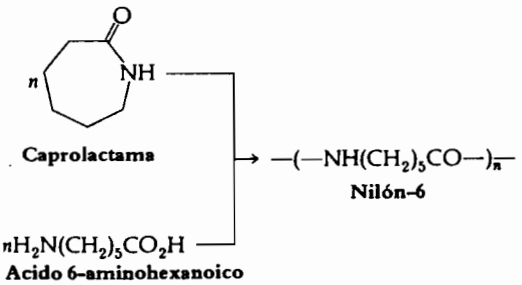
Los procesos por radicales libres son típicos de las polimerizaciones por reacción en cadena (sec. 18-2*A*). La *polimerización vinílica* —la adición de un doble enlace carbono-carbono a otro— es un ejemplo común.

$$n\mathrm{CH_2{=}CH_2} \xrightarrow{\text{Iniciador}} -(\mathrm{CH_2{-}CH_2})_n-$$

Etileno **Polietileno**

En la polimerización por reacción en cadena, cada reacción depende de la anterior, que origina el centro reactivo. En el ejemplo de la formación del polietileno, la adición de una molécula de etileno a la cadena polimérica en crecimiento genera el radical libre reactivo para el próximo paso. El monómero se halla presente y se consume desde el principio al fin de la reacción. La longitud de la cadena polimérica depende de la reacción en particular y de las condiciones de polimerización.

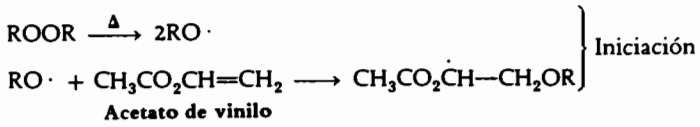
Las poliamidas, de las que el nilón constituye un ejemplo, se forman por reacciones tanto en cadena como por pasos. El nilón-6, por ejemplo, puede prepararse a partir de caprolactama (6-hexanolactama) o de ácido 6-aminohexanoico como monómeros. La reacción de la caprolactama transcurre mediante un proceso en cadena catalizado por ácido, siendo la polimerización del aminoácido un proceso por pasos. Este último proceso fue denominado antiguamente como una condensación, dado que en cada paso se libera una molécula pequeña, agua en este caso.

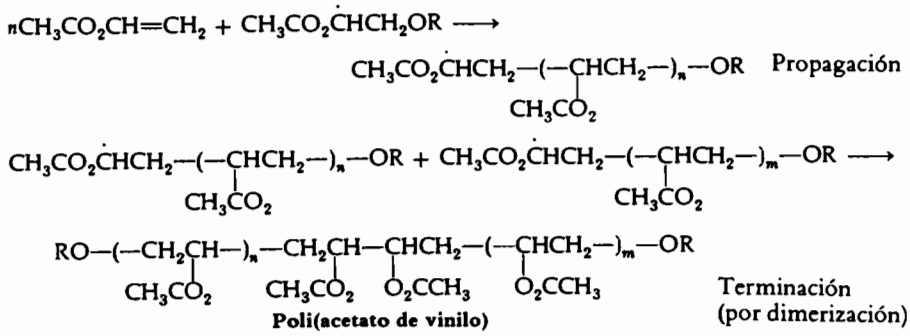


En la polimerización mediante reacciones por pasos, cada reacción es esencialmente independiente de la precedente. Los monómeros reaccionan unos con otros para dar dímeros, trímeros y oligómeros (sec. 15-3) mayores, cada uno de los cuales contiene aún grupos funcionales reactivos. En la preparación del nilón-6, una molécula de ácido 6-aminohexanoico se adiciona a otra y el dímero posee grupos funcionales para continuar el proceso. La diferencia respecto a la polimerización en cadena radica en que otras dos moléculas de ácido 6-aminohexanoico pueden reaccionar de forma completamente independiente de la primera reacción para formar otro dímero. Como consecuencia, el monómero se consume al principio de la reacción. La longitud final de la cadena polimérica depende de la temperatura, pureza del monómero y tiempo de reacción. Un tiempo de reacción más largo permite que una proporción mayor de los oligómeros inicialmente formados se combinen entre sí, conduciendo a mayores longitudes de cadena.

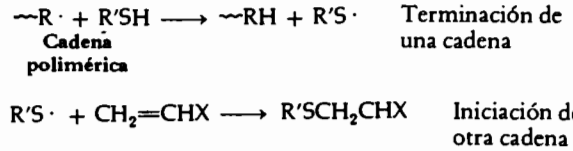
B. Mecanismos

Las polimerizaciones vinílicas por radicales libres se inician a menudo mediante peróxidos o compuestos azo en típicas reacciones en cadena (sec. 18-2*A*). La propagación continúa hasta que una dimerización, desproporción o alguna otra reacción de terminación finaliza la cadena en particular.

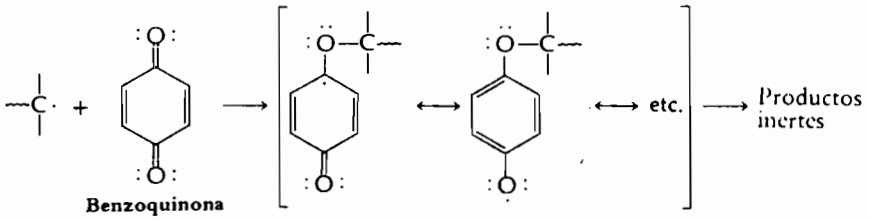




El peso molecular promedio del polímero depende del número de unidades de monómero que se combinan antes de la terminación —la denominada *longitud de cadena*—. Para regular el peso molecular de los polímeros comerciales se utilizan comúnmente *agentes de transferencia de cadena*. Estos compuestos reaccionan con el polímero en desarrollo para interrumpir el crecimiento de una cadena particular. Los productos, no obstante, son radicales libres capaces de adicionarse a monómeros para iniciar la formación de nuevas cadenas. El efecto global es el de reducir el peso molecular promedio del polímero sin disminuir la velocidad de polimerización. Habitualmente se utilizan tioles como agentes de transferencia de cadena.

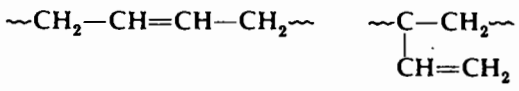


Los *inhibidores* frenan o detienen la polimerización al reaccionar con el iniciador o con la cadena polimérica en crecimiento. El radical libre formado a partir de un inhibidor debe ser suficientemente poco reactivo para que no actúe como un reactivo de transferencia de cadena e inicie el crecimiento de otra cadena. La benzoquinona es un inhibidor de cadenas por radicales libres típico. El radical libre estabilizado por resonancia usualmente dimeriza o se desproporciona conduciendo a productos inertes y terminando el proceso en cadena.



Benzoquinona

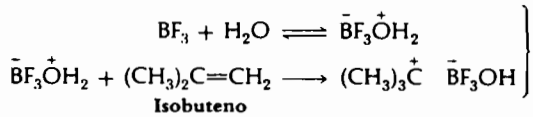
PROBLEMA 20-4 **Cuando el 1,3-butadieno experimenta polimerización por radicales libres, en la estructura de la cadena se encuentran dos unidades repetitivas, A y B. Justifique la formación de cada una de estas unidades.**



A B

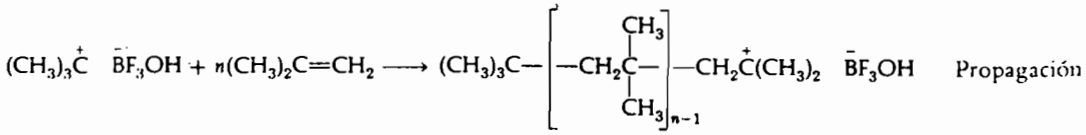
Las polimerizaciones *aniónica* y *catiónica* de monómeros vinílicos también tiene lugar, pero no son tan comunes como los procesos por radicales libres. Las polimerizaciones iónicas son generalmente muy rápidas y exotérmicas. Se llevan a cabo a menudo en un disolvente de bajo punto de ebullición que se vaporiza, ayudando a disipar el calor de reacción.

Los iniciadores típicos de polimerización catiónica son ácidos de Lewis tales como el trifluoruro de boro, tetracloruro de estaño y tricloruro de aluminio. La polimerización del isobuteno promovida por trifluoruro de boro es una reacción catiónica en cadena representativa. En este ejemplo, una traza de agua u otro disolvente hidroxílico actúa como coiniciador.

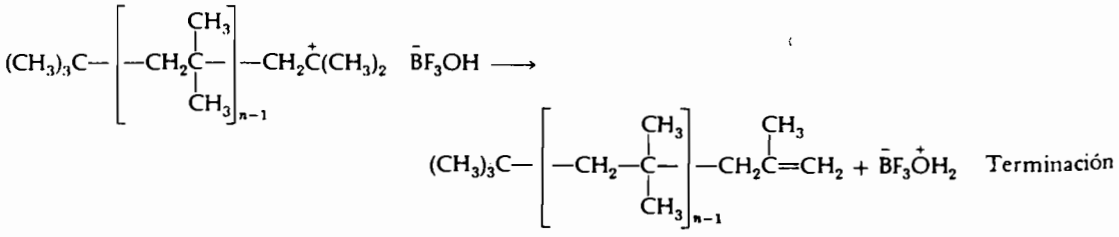


Iniciación

Isobuteno
(2-Metilpropeno)



Propagación



Terminación

Poliisobuteno

PROBLEMA 20-5 **Otro posible proceso de terminación en la polimerización catiónica del isobuteno es una desproporción con el monómero para iniciar otra cadena polimérica. Escriba una ecuación química para el proceso.**

Las bases fuertes inician la polimerización aniónica de los compuestos vinílicos que poseen sustituyentes atrayentes de electrones. La reacción es esencialmente una adición nucleófila a un doble enlace conjugado (sec. 12-1). La polimerización del acrilonitrilo con amiduro potásico en amoniaco líquido es un ejemplo ilustrativo. Una molécula de la base se incorpora a cada cadena polimérica, regenerándose el catalizador básico en el paso de terminación.

$$\underset{\text{Acrilonitrilo}}{CH_2{=}CHCN} + K^+NH_2^- \xrightarrow{NH_3} [NH_2CH_2{-}\ddot{C}H{-}C{\equiv}N: \longleftrightarrow$$

$$NH_2CH_2{-}CH{=}C{=}\ddot{N}:^-]\ K^+ \qquad \text{Iniciación}$$

$$NH_2CH_2\ddot{C}HCN\ K^+ + nCH_2{=}CHCN \longrightarrow$$

$$NH_2CH_2CH{-}\left[{-}CH_2CH{-}\right]_{n-1}{-}CH_2\ddot{C}H\ K^+ \qquad \text{Propagación}$$
$$\quad\ CN \qquad\qquad\quad CN \qquad\qquad\ CN$$

$$NH_2CH_2CH{-}\left[{-}CH_2CH{-}\right]_{n-1}{-}CH_2\ddot{C}H\ K^+ + NH_3 \longrightarrow$$
$$\quad\ CN \qquad\qquad\quad CN \qquad\qquad\ CN$$

$$NH_2CH_2CH{-}\left[{-}CH_2CH{-}\right]_{n-1}{-}CH_2CH_2CN + K^+NH_2^- \qquad \text{Terminación}$$
$$\quad\ CN \qquad\qquad\quad CN$$

PROBLEMA 20-6

El anión radical del naftalenuro sódico reacciona con el estireno para formar el anión radical estirilo. La dimerización del anión radical del estirilo origina un dianión, del que se inicia una cadena polimérica. La cadena en crecimiento se denomina el *polímero vivo* a causa de que la polimerización se para cuando se ha consumido el monómero, pero se reinicia si se adiciona más monómero.

a Escriba una ecuación química para el proceso.

b ¿Cómo podría terminarse la polimerización?

La preparación de los poliuretanos es un ejemplo de polimerización mediante reacción por pasos. Los monómeros habituales son dioles y diisocianatos.

$$\underset{\text{Tetrametilenglicol}}{nHO(CH_2)_4OH} + \underset{\substack{\text{Diisocianato}\\ \text{de hexametileno}}}{nOCN(CH_2)_6NCO} \longrightarrow \sim[{-}O(CH_2)_4O\overset{\overset{O}{\|}}{C}NH(CH_2)_6NH\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}]_n\sim$$

La reacción inicial entre los monómeros origina oligómeros de bajo peso molecular (llamados a menudo *prepolímeros*). El crecimiento de las cadenas tiene lugar por reacción entre las unidades de oligómeros. La secuencia puede representarse mediante el siguiente esquema.

$$\left.\begin{aligned} nA + nB &\longrightarrow F{-}(A{-}B{-})_n{-}F' \\ mA + mB &\longrightarrow F{-}(A{-}B{-})_m{-}F' \end{aligned}\right\} \text{Oligomerización}$$

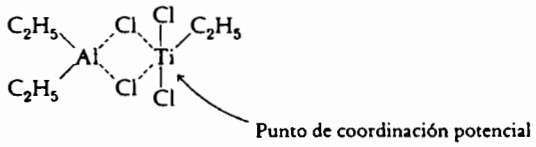
$$F{-}(A{-}B{-})_n{-}F' + F{-}(A{-}B{-})_m{-}F' \longrightarrow F{-}(A{-}B{-})_{m+n}{-}F' \longrightarrow \text{etc.} \qquad \text{Extensión de la cadena}$$

(F y F' son grupos funcionales terminales)

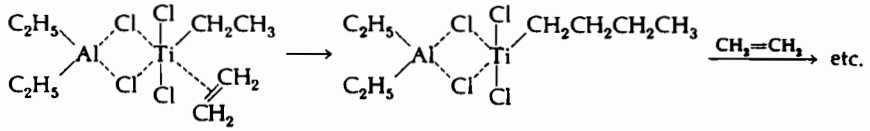
La polimerización de monómeros olefínicos también tiene lugar en condiciones que no implican mecanismos radicalarios, aniónicos o catiónicos. La reacción se efectúa utilizando un *catalizador de coordinación* en el que participa un metal de transición (sec. 11-4). El *catalizador de Ziegler-Natta* habitual (por el que Ziegler y Natta compartieron el premio Nobel de química en 1963) se forma a partir de tetracloruro de titanio y trietilaluminio. Es un material fibroso, insoluble, y se clasifica como *catalizador heterogéneo*.

$TiCl_4 + (C_2H_5)_3Al \longrightarrow$ Catalizador de Ziegler-Natta

La naturaleza exacta de estos catalizadores de Ziegler-Natta no está aún totalmente clara. Una hipótesis de trabajo se basa en las observaciones de que el tetracloruro de titanio por separado no es un catalizador de polimerización efectivo y de que el titanio es el átomo sobre el que se coordina el alqueno. Los ligandos están ordenados alrededor del átomo de titanio de forma octaédrica, con un punto de coordinación vacante.



El monómero olefínico forma inicialmente un complejo π en el lugar de coordinación vacante del titanio. La clave para la polimerización es la inserción intramolecular del monómero en el enlace σ titanio-carbono. Queda con ello vacante un punto de coordinación, y el proceso puede repetirse.

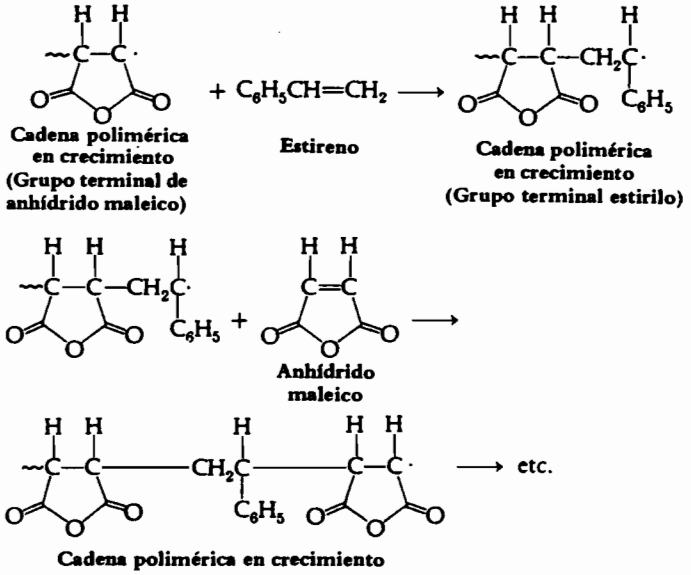


La polimerización mediante un catalizador de Ziegler-Natta es generalmente estereoselectiva. El complejo entre los halogenuros metálicos y la cadena en crecimiento actúa como una plantilla, guiando hasta su posición a la nueva molécula de monómero. La primera síntesis del *Z*-poliisopreno (sec. 20-1*D*) se logró utilizando un catalizador de Ziegler-Natta.

C. Copolimerización

La *copolimerización* tiene lugar cuando una mezcla de dos o más monómeros polimerizan de manera que cada clase de monómero participa en la cadena polimérica. Un copolímero puede presentar propiedades muy diferentes a las de una mezcla de los homopolímeros individuales. La estructura fundamental resultante de la copolimerización depende de la naturaleza de los monómeros y de las velocidades relativas de las reacciones de los monómeros con la cadena polimérica en crecimiento.

La copolimerización por radicales libres del estireno y el anhídrido maleico constituye un ejemplo interesante. El anhídrido maleico no forma un homopolímero con facilidad. Sin embargo, se adiciona fácilmente a un grupo estirilo situado en el extremo de una cadena polimérica en crecimiento. El estireno, por su parte, es mucho más reactivo frente a un grupo terminal de anhídrido maleico de la cadena que frente a un grupo terminal estirilo de la cadena. El resultado de la copolimerización de estireno-anhídrido maleico es una alternancia casi perfecta de unidades de los monómeros.



La tendencia a la alternancia de las unidades de monómero es normal en los procesos de copolimerización. Las reactividades relativas entre los monómeros y el grupo terminal de una cadena polimérica en crecimiento se han relacionado con efectos polares tanto en procesos por radicales libres (sec. 18-2*B*) como iónicos. Una copolimerización aleatoria tal como la observada en la reacción entre el estireno y el butadieno es poco usual.

D. Polímeros sintéticos típicos

El *polietileno,* uno de los polímeros más comunes, se prepara por dos procesos generales. El proceso antiguo, a alta presión, implica la polimerización del etileno a presiones muy altas (cerca de 2.000 atmósferas) y temperaturas elevadas (cerca de 200°). Un catalizador, usualmente oxígeno o, en algunos casos, un peróxido, inicia una reacción en cadena por radicales libres. En el proceso catalizado por oxígeno se requiere un período de inducción antes de que se inicie la reacción, lo que sugiere que primero se forma un peróxido de alquilo (sec. 18-3*D*) que luego inicia la polimerización.

En la década de los años 50 se desarrollaron procesos para la polimerización a baja presión del etileno. Los catalizadores del tipo Ziegler-Natta (sec. 20-2*B*) permiten llevar a cabo la reacción a 60-70° y a una presión de cerca de 7

atmósferas. Otro proceso a baja presión utiliza óxidos metálicos como catalizadores.

El polietileno de alta presión posee una estructura ramificada y, por consiguiente, un bajo grado de carácter cristalino. Es ligeramente elástico y es la forma de baja densidad (0,92 g/cc) del plástico. El peso molecular medio es cercano a 25.000. El polietileno de alta presión y baja densidad es ampliamente utilizado para la manufactura de películas plásticas delgadas y otros materiales para empaquetado.

El polietileno de baja presión posee estructura lineal y existe en forma de material cristalino de alta densidad (0,96 g/cc). Su punto de fusión más elevado (130° frente a 111° para la forma de baja densidad) permite su utilización para la manufactura de recipientes que requieren esterilización térmica.

Recientemente se ha anunciado el desarrollo de un nuevo método a baja presión para la producción de polietileno de baja densidad. Un catalizador metálico complejo permite llevar a cabo la polimerización por debajo de 100° a sólo 7-25 atmósferas de presión. Cuando se lleve a cabo a escala comercial, este proceso debe ofrecer la posibilidad de un considerable ahorro económico y energético con respecto a los métodos actuales a alta presión.

El *polipropileno* se prepara utilizando catalizadores del tipo Ziegler-Natta. La mayoría de preparados comerciales son como mínimo 95 por 100 isotácticos. El polipropileno guarda muchas semejanzas con el polietileno de baja presión, si bien su punto de fusión es mucho más elevado (170°).

Ya se consideró la polimerización catiónica del *isobuteno*. El homopolímero es un elastómero pegajoso que puede utilizarse como adhesivo. La adición de cerca de un 1,5 % de isopreno conduce a un copolímero con algunos dobles enlaces que pueden dar lugar a entrecruzamientos. La vulcanización de este copolímero isobuteno-isopreno conduce al *caucho butílico*.

El *poli (cloruro de vinilo)* y el polietileno son los dos plásticos más importantes producidos por la industria química. El cloruro de vinilo, el monómero, se polimeriza mediante un proceso por radicales libres conduciendo a un polímero no cristalino, atáctico, con un peso molecular medio de cerca de 100.000. El homopolímero es más bien frágil e inestable a las temperaturas requeridas para el moldeo (generalmente por encima de 150°).

El poli(cloruro de vinilo) se convierte en un material plástico útil cuando se combina con plastificantes y estabilizantes (sec. 20-1*B*). El fosfato de tritolilo o tricresilo es un plastificante comercial importante a causa de su utilización con el poli(cloruro de vinilo). La copolimerización y un control cuidadoso del proceso de polimerización conducen también a un producto con propiedades mejoradas.

El cloruro de vinilo ha recibido considerable atención desde que fue reconocido como carcinógeno severo (sec. 13-8*D*). La industria de los polímeros ha desarrollado métodos para el manejo de este monómero que eliminan la exposición al mismo de los trabajadores. Una vez se ha formado el polímero, no existen pruebas de que la descomposición del poli(cloruro de vinilo) produzca cantidad alguna del monómero.

PROBLEMA 20-7

a Proponga un mecanismo para la polimerización en cadena por radicales libres del cloruro de vinilo.

b Dibuje una estructura tridimensional para un segmento de poli(cloruro de vinilo) atáctico.

c El hecho de que la combustión del poli(cloruro de vinilo) origine HCl junto a otros productos desagradables constituye un problema de medio ambiente. Muestre de qué manera el calor, la luz o una base fuerte pueden conducir a evolución de HCl.

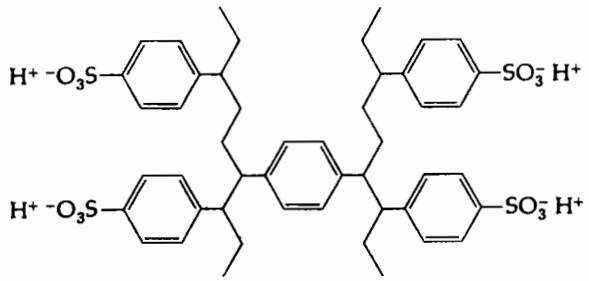
El *poliestireno* es otro de los plásticos importantes. La mayoría de métodos de preparación comerciales implican una polimerización por radicales libres del estireno. El producto es un material amorfo y frágil utilizado para la fabricación de diversos objetos moldeados. Cuando se produce en forma de espuma, el material rígido constituye un excelente aislante térmico conocido como espuma de poliestireno.

La copolimerización del estireno aumenta la versatilidad del polímero. El *copolímero estireno-butadieno* es un elastómero utilizado como caucho sintético. Los copolímeros estireno-butadieno-acrilonitrilo pueden ser duros y resistentes, y han encontrado aplicación como sustitutivos de objetos tales como paneles metálicos.

El poliestireno también puede prepararse por polimerización aniónica, catiónica o de coordinación del estireno. El material preparado, utilizando catalizadores del tipo Ziegler-Natta, es isotáctico con cerca de un 40 por 100 de carácter cristalino. El polímero isotáctico tiene un punto de fusión de 230°, mientras que el poliestireno atáctico tiene una temperatura de transición vítrea cercana a 85°.

PROBLEMA 20-8 **Escriba las ecuaciones químicas para la polimerización iniciada aniónica ($NaNH_2/NH_3$) y catiónicamente (BF_3) del estireno.**

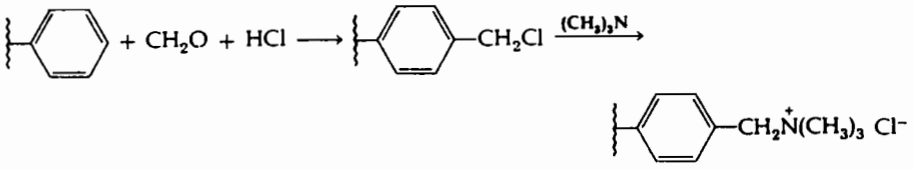
El poliestireno y sus copolímeros han encontrado aplicación como soportes poliméricos sobre los que pueden realizarse reacciones químicas. Los grupos fenilo pueden experimentar reacciones de sustitución electrófila conduciendo así a polímeros funcionalizados. El estireno copolimerizado con divinilbenceno, por ejemplo, origina una resina dura e insoluble a la que se puede dar forma de diminutas perlas. Cuando se sulfonan estas perlas de polímero, se obtiene una *resina intercambiadora de iones*.



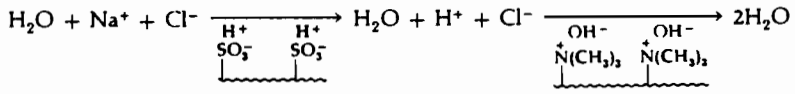
(Entrecruzamiento de divinilbenceno)

Resina intercambiadora de iones

Cuando se hacen pasar sales sobre las perlas sulfonadas, intercambian sus cationes por protones. Los grupos ácido sulfónico se hallan fijados al polímero y actúan reteniendo los nuevos cationes electrostáticamente. Las resinas intercambiadoras de aniones se preparan por clorometilación (sec. 13-5C) del polímero original y posterior conversión del cloruro en una sal de amonio cuaternario.



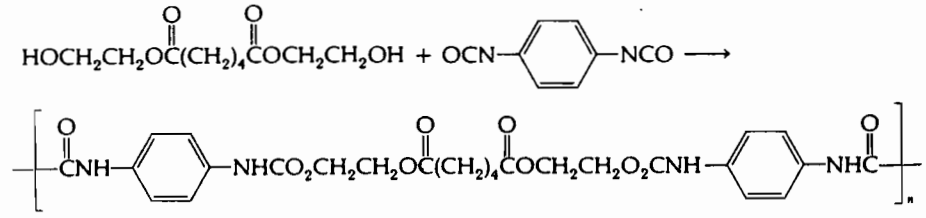
Ambos tipos de resina se utilizan ampliamente para intercambiar iones en disolución o para actuar como catalizadores de reacción al hacer circular disoluciones sobre ellas. En los desionizadores comerciales de agua se utiliza una secuencia de dos resinas intercambiadoras de iones. La primera resina intercambia cationes sodio por protones dando HCl. La segunda intercambia cloruro por hidróxido dando agua.



El *poli(metacrilato de metilo)* se prepara por polimerización radicalaria del metacrilato de metilo (2-metilpropenoato de metilo). Es un polímero amorfo, duro y muy transparente. El monómero puede polimerizarse parcialmente a un jarabe viscoso y entonces laminarse. Una calefacción adicional continúa la polimerización. El resultado es una lámina plástica clara conocida como *plexiglás* o *lucita*.

PROBLEMA 20-9 **Muestre cómo puede prepararse fácilmente el metacrilato de metilo a partir de acetona para proporcionar el monómero requerido para el poli(metacrilato de metilo) en un proceso comercialmente favorable.**

Los *poliuretanos* se preparan mediante polimerización por pasos a partir de di- o triisocianatos y dioles o trioles. Las reacciones entre diisocianatos y dioles conducen usualmente a copolímeros lineales mientras que los poliisocianatos y polioles conducen a copolímeros ramificados. Los ésteres de bajo peso molecular con grupos hidroxilo terminales son dioles monómeros típicos.



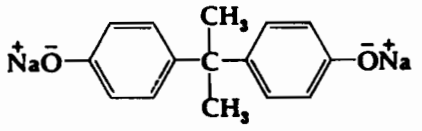
Una amplia gama de estructuras potenciales permite el diseño de poliuretanos para aplicaciones muy diferentes. Probablemente nos hallemos muy familiarizados con las espumas del poliuretano utilizadas para rellenos y almohadas. La adición de pequeñas cantidades de agua durante la polimerización hidroliza algunos de los grupos isocianato y el CO_2 gaseoso liberado expande la mezcla dando un material esponjoso. Cuando se «curan» recubrimientos de resinas de poliuretano aplicadas a madera o a otros materiales de construcción se obtienen superficies protectoras duras.

Las fibras elásticas Spandex (sec. 20-3) constituyen una de las aplicaciones más interesantes de los poliuretanos. La combinación de segmentos «duros» y «blandos» de poliuretano origina un *copolímero de bloques* (una serie de segmentos oligoméricos repetitivos) que aporta la base para las propiedades elastómeras de este material.

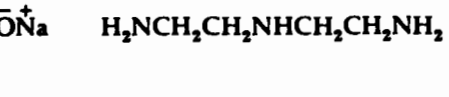
Las poliamidas y los poliésteres se preparan también mediante métodos de polimerización por pasos. Estos polímeros poseen una amplia gama de aplicaciones, pero son de particular interés para la preparación de fibras sintéticas. Se considerarán en la próxima sección.

PROBLEMA 20-10

Las *resinas epoxi* se utilizan como adhesivos y recubrimientos superficiales a causa de que pueden ser curadas a productos entrecruzados, resistentes y duraderos. Una de estas resinas es un polímero lineal de peso molecular relativamente bajo, preparado mediante copolimerización de un exceso de epiclorhidrina (óxido de 3-cloropropeno) y la sal disódica del bisfenol A. El curado se lleva a cabo usualmente adicionando anhídrido maleico o la triamina B.



A

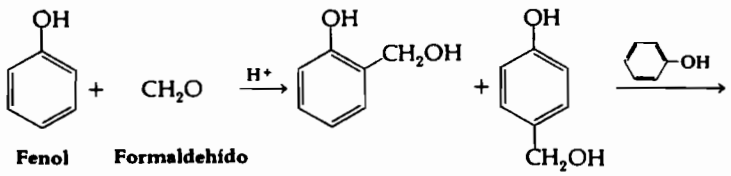


B

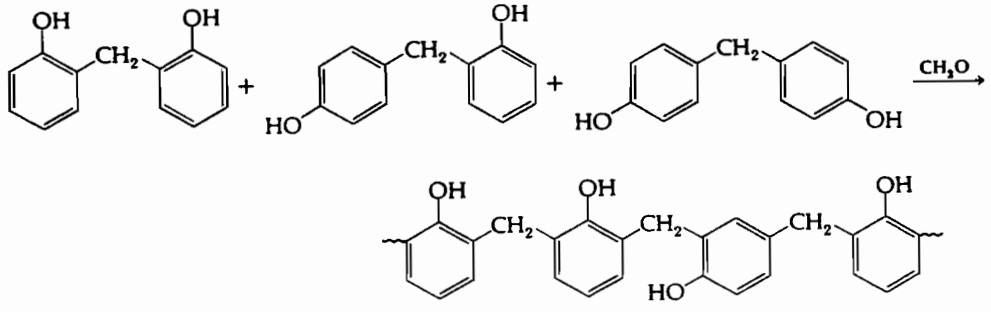
a Sugiera una estructura para la resina epoxi.

b Muestre de qué manera el anhídrido maleico o la triamina B conducen a un producto entrecruzado.

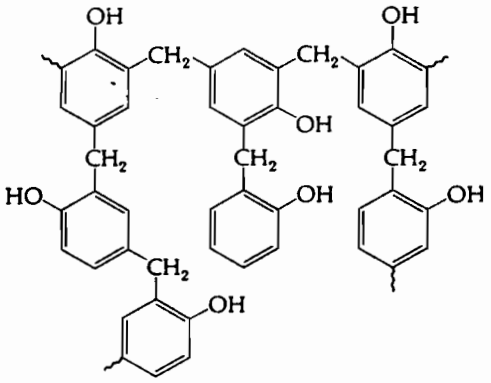
La *baquelita*, un copolímero de fenol-formaldehído, se encuentra entre los plásticos comerciales más antiguos. Los dos monómeros reaccionan en condiciones ácidas o básicas. La catálisis ácida conduce a la formación lenta de *o*- y *p*-hidroximetilfenoles. Estos intermedios no pueden aislarse dado que rápidamente continúan reaccionando para dar metilendifenoles. Se requiere formaldehído adicional para proseguir la polimerización y producir un material duro.



Fenol Formaldehído



En condiciones básicas, los hidroximetilfenoles se forman rápidamente pero su condensación es lenta. En consecuencia, se forman di- y trihidroximetilfenoles y el posterior polímero tiene una estructura más ramificada.



Las resinas preparadas por estos métodos son inicialmente fluidas a temperaturas relativamente bajas. Pueden ser vertidas en un molde y endurecidas después mediante la adición de formaldehído para formar entrecruzamientos adicionales.

PROBLEMA 20-11

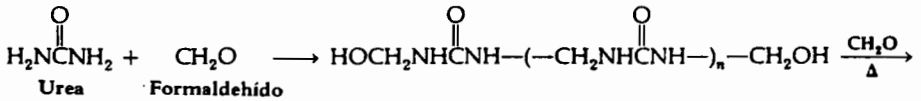
Proponga un mecanismo para:

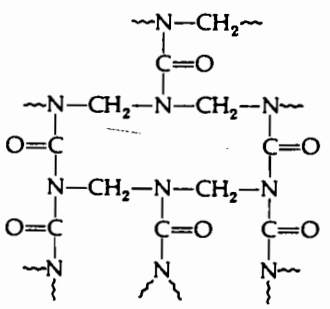
a La formación de hidroximetilfenol catalizada por ácido.

b La formación de hidroximetilfenol catalizada por base.

c La formación de un metilendifenol catalizada por ácido.

La urea y las amidas polifuncionales reaccionan con el formaldehído para dar copolímeros, clasificados generalmente como *resinas de urea-formaldehído*. Los reactivos se polimerizan primero a pH 7-8 para formar una resina de bajo peso molecular. Al calentar, tiene lugar polimerización adicional y entrecruzamiento, originándose un producto duro e infusible.





20-3 FIBRAS

Las fibras han desempeñado un papel muy importante en el desarrollo de la química de polímeros. El objetivo de simular algunas de las propiedades de las fibras naturales se alcanzó con la producción del nilón en los años 30. Desde ese momento se han desarrollado un gran número de polímeros, suministrando fibras con toda una gama de características. Es interesante notar que la mayoría de fibras sintéticas comunes utilizadas hoy en día se prepararon por primera vez en el período 1930-1950. Desde ese tiempo, la mayor parte del progreso en la tecnología de fibras se ha dirigido hacia la optimización de métodos de preparación y modificación de los materiales para conferir mejores cualidades a los productos finales. Si bien las fibras naturales y sintéticas poseen muchas aplicaciones en productos comerciales, la que nos resulta probablemente más familiar es su utilización en tejidos.

A. Características estructurales de las fibras

Las moléculas de polímero que constituyen una fibra deben ser relativamente largas; una longitud mínima de cerca de 100 nm es lo normal. Esta longitud corresponde usualmente a un peso molecular medio igual o superior a 10.000. Otra característica deseable es una elevada resistencia a la tensión a lo largo de la longitud de la fibra, dado que conferirá en definitiva su resistencia al hilo o tejido final.

La resistencia a lo largo de la fibra viene determinada por el orden molecular y por el grado de simetría estructural. Las cadenas poliméricas individuales deben hallarse suficientemente próximas entre sí para desarrollar fuerzas intermoleculares relativamente intensas. Normalmente, estas fuerzas implican enlace de hidrógeno, atracción entre dipolos, fuerzas de van der Waals, o su combinación. Si el orden molecular y las fuerzas intermoleculares son demasiado intensas, el polímero puede llegar a ser altamente cristalino y rígido, pudiendo no ser apropiado como fibra. Las fibras sintéticas más resistentes tienen sólo cerca de un 50 por 100 de carácter cristalino.

Otra consecuencia importante de la estructura molecular son las características térmicas del polímero. Las fibras naturales lana y algodón poseen estructuras muy polares, siendo relativamente estables térmicamente. La mayor parte de fibras sintéticas se funden al calentar; es decir, son termoplásticas. Es deseable que las fibras utilizadas en tejidos sean estructural y químicamente estables por debajo de 100°.

El método de formación de las fibras depende de las propiedades térmicas del polímero. Los polímeros que son estables se extruyen como una masa fundida a través de orificios finos originando filamentos que se hilan dando fibras. Los que son térmicamente inestables deben ser convertidos en fibras por métodos en disolución más complicados. Se disuelve el polímero en un disolvente adecuado y se hace pasar la solución a través de una placa perforada giratoria. La fibra se forma al evaporarse el disolvente rápidamente o, en algunos casos, por precipitación en otro medio líquido. Las fibras preparadas por los métodos de hilado en fundido o de hilado en disolución son a menudo alargadas hasta cuatro o cinco veces su longitud tras enfriar. Este *alargado en frío* orienta las cadenas poliméricas

y aumenta los enlaces de hidrógeno de la cadena, mejorando la resistencia de la fibra.

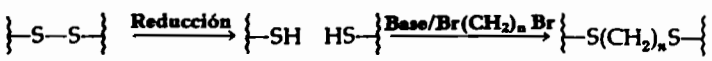
Una característica deseable final para una fibra polimérica utilizada en tejidos es la facilidad de tinción. Cuando se aplica un tinte, las propiedades físicas de la fibra no deben variar marcadamente. El color debe ser permanente frente a la luz y el lavado del tejido final. La incorporación de la molécula del colorante en la fibra puede implicar enlace covalente, enlace de hidrógeno, atracción entre dipolos, o simple dispersión mecánica con las cadenas poliméricas. El nilón y las fibras de poliéster (sec. 20-3*C*) pueden teñirse por dispersión del colorante en el polímero fundido antes de la formación de las fibras. La lana (sec. 20-3*B*) retiene el colorante mediante la atracción dipolar resultante de la formación de una sal entre un colorante ácido y los grupos amina del polímero. En algunos casos, un grupo funcional de la cadena polimérica de la fibra forma un enlace covalente con la molécula del colorante.

B. Fibras naturales

La *lana* es una queratina, una proteína animal fibrosa insoluble. En su forma natural, posee una estructura de α-queratina y es un ejemplo clásico de la estructura de hélice-α de las proteínas (sec. 16-3*A*). Las fuerzas inter- e intramoleculares presentes a lo largo de la cadena polimérica incluyen enlace de hidrógeno, atracciones entre dipolos y enlaces disulfuro entre grupos cisteína.

Cuando las fibras de α-queratina se exponen al calor húmedo, pueden estirarse hasta casi el doble de su longitud. La proteína estirada toma una forma de zigzag extendida, similar a la conformación de lámina plegada (sec. 16-3*B*), característica de las β-queratinas. Las α-queratinas no son estables en la conformación β a causa de las interacciones no enlazantes entre los grupos de las cadenas laterales. Revierten a su forma original cuando se elimina la fuerza de estirado.

La recuperación de la forma por parte de las fibras de lana implica la ruptura reductora de los enlaces disulfuro y la posterior formación de nuevos entrecruzamientos mediante disulfuros u otros grupos. La reacción del material reducido con alcanos dihalogenados produce entrecruzamientos más estables que los enlaces disulfuro. Las modificaciones del entrecruzamiento de estos tipos se utilizan para impartir planchado permanente a los tejidos de lana.



La estructura proteica flexible de la lana conduce a tejidos con excelentes cualidades de manejo. No obstante, la tendencia a encoger cuando se exponen a humedad y calor crea un problema en el lavado de los tejidos de lana. Las fibras de lana se estiran bajo condiciones de calor húmedo cuando se hilan para ser tejidas. Cuando se secan, mantienen esa forma. La humedad, no obstante, rompe de nuevo las interacciones por enlace de hidrógeno y las fibras se encogen a su conformación inicial de α-queratina. Las mezclas de lana y fibras sintéticas son en la actualidad la solución más eficaz para los tejidos de «lana» resistentes al encogido.

La *seda* es una proteína fibrosa producida por insectos. Los capullos de diver-

sos gusanos de seda (larvas de polillas), tras un tratamiento químico apropiado, suministran la fibroína utilizada para la mayor parte del tejido de seda.

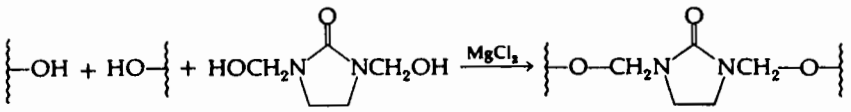
Más del 70 por 100 de la composición media de la fibroína es debida a los aminoácidos de bajo peso molecular glicina, alanina y serina. Las cadenas poliméricas se empaquetan compactamente en una conformación de lámina plegada conduciendo a una fibra resistente. Resulta interesante el hecho de que el tejido de seda no posee buena resistencia al desgaste, y a causa de su elevado precio es un tejido de lujo.

PROBLEMA 20-12 **Las pieles de animales se convierten en cuero mediante un proceso conocido como *curtido*. La proteína fibrosa *colágeno* experimenta, según parece, un importante entrecruzamiento durante el proceso de curtido. Sugiera una estructura para los entrecruzamientos que pueden formarse entre la lisina y la glutamina del colágeno cuando el formaldehído es un componente del agente de curtido.**

El *algodón* es la fibra más ampliamente utilizada; alcanza cerca del 50 por 100 del consumo total de fibras. Sus largas fibras (hasta 5 cm.) son esencialmente celulosa pura. El β-1,4-poliglucósido lineal (sec. 15-3*D*) aporta una fuerte estructura fibrilar de gran versatilidad. Los tejidos de algodón mantienen su resistencia tanto mojados como secos. Poseen una excelente resistencia al desgaste y tienen aspecto y tacto agradables.

El algodón, como otras formas de celulosa, es relativamente resistente a la acción química. No obstante, se han desarrollado muchos procesos para mejorar las características de la fibra. El tratamiento con hidróxido sódico acuoso concentrado (*mercerización*) altera la estructura cristalina al incrementar el número de grupos hidroxilo libres. Con ello se mejoran la resistencia, las propiedades superficiales y la facilidad de teñido.

Algunos agentes de entrecruzamiento proporcionan al algodón resistencia al arrugado y facilitan su uso. Los más comunes son di-(*N*-hidroximetil) ureas. En presencia de un ácido de Lewis estos reactivos establecen un puente entre cadenas adyacentes de policelulosa.



PROBLEMA 20-13 **Las fibras de algodón también se entrecruzan con epiclorhidrina (óxido de 3-cloropropeno) o con el diepóxido del butadieno para impartirles inarrugabilidad. Sugiera una estructura para el entrecruzamiento en cada caso.**

El *rayón* es la fibra natural regenerada más importante. Se obtiene a partir de la celulosa derivada de la pulpa de madera. La celulosa se degrada con hidróxido sódico y se hace reaccionar después con disulfuro de carbono para formar un xantato. Un posterior tratamiento químico produce *viscosa*, una solución de xantato de celulosa y sodio, de la que se regenera la celulosa por precipitación en medio ácido. Cuando la solución de viscosa se hace pasar a través de una placa

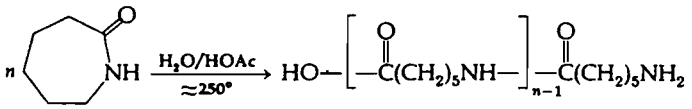
perforada giratoria hacia un medio ácido, se forma rayón que se estira en frío para su utilización en forma de fibras. A la celulosa regenerada puede dársele la forma de una película delgada para su utilización como material de empaquetado (celofán). El rayón posee sólo una utilización limitada como tejido para ropa, pero es uno de los tejidos más importantes utilizados en el armazón de neumáticos.

PROBLEMA 20-14 | **Escriba las ecuaciones químicas que muestren la conversión de celulosa (R-OH) en viscosa y después en celulosa regenerada («R»-OH).**

C. Fibras sintéticas

Las poliamidas (nilones) son una de las dos clases principales de fibras sintéticas. Aunque se ha preparado una gran variedad de combinaciones estructurales, el nilón-6 y el nilón-66 son los principales productos industriales. (Los números que siguen al nombre «nilón» representan el número de átomos de carbono en el monómero.)

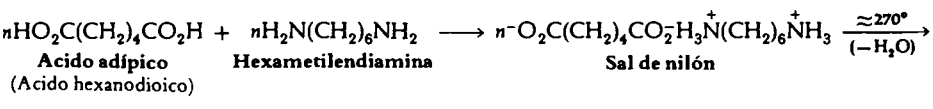
El nilón-6 se prepara comercialmente mediante la polimerización térmica de caprolactama (sec. 20-2*A*). El agua es el iniciador de la reacción, utilizándose pequeñas cantidades de ácido acético para controlar la longitud de la cadena mediante la protonación de los grupos amino terminales que bloquea la reacción posterior



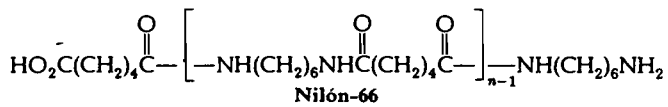
Caprolactama **Nilon-6**

PROBLEMA 20-15 | **Muestre cómo puede prepararse fácilmente caprolactama, el monómero del nilón-6, a partir de ciclohexanona.**

El nilón-66 se prepara mediante la reacción de cantidades equimolares de hexametilendiamina y ácido adípico en medio de metanol acuoso. Una solución de la sal de nilón que precipita se calienta entonces bajo presión a cerca de 270°, eliminándose el agua formada como de vapor. Los pesos moleculares típicos se sitúan en el rango de 10.000 a 20.000.



Acido adípico (Acido hexanodioico) **Hexametilendiamina** **Sal de nilón**

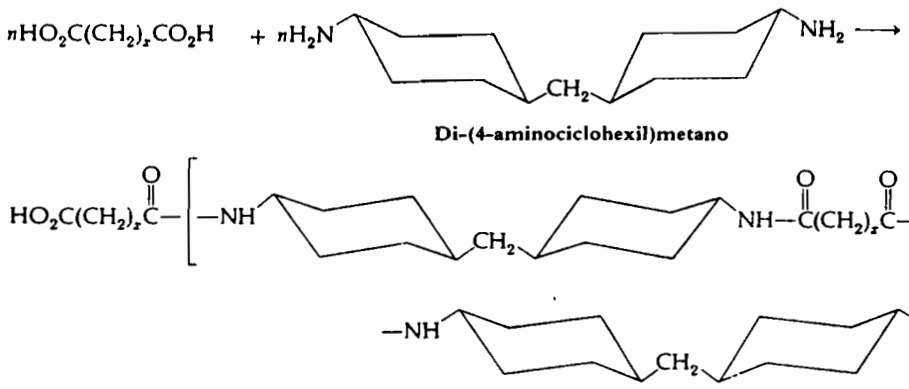


Nilón-66

La poliamida se hila en estado de fusión y se estira entonces en frío. Los nilones han sido ampliamente aceptados como fibras textiles dado que son resistentes, poseen deseables propiedades elásticas y pueden ser estirados en fibras muy finas.

PROBLEMA 20-16 **Dibuje una estructura para el nilón-66 mostrando las interacciones intercadenas mediante enlace de hidrógeno.**

Una fibra de poliamida más reciente, conocida como *Quiana*, se prepara a partir de los diácidos de C_8, C_{10} o C_{12} y del di-(4-aminociclohexil)metano. El tejido resultante posee un aspecto y tacto parecidos a los de la seda, así como la resistencia y cualidades de manejo de los nilones.



Di-(4-aminociclohexil)metano

PROBLEMA 20-17 **En la producción de la poliamida Quiana:**

a ¿Cuál podría ser una fuente industrial económica de los diácidos de C_8, C_{10} y C_{12}?

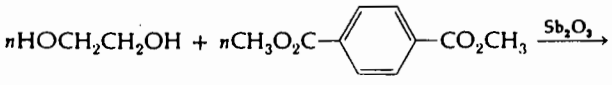
b ¿Cómo podría prepararse la diamina a partir de la anilina, fácilmente asequible?

PROBLEMA 20-18 **La 2,3-dimetilpropiolactama experimenta polimerización aniónica conduciendo a un nilón-3.**

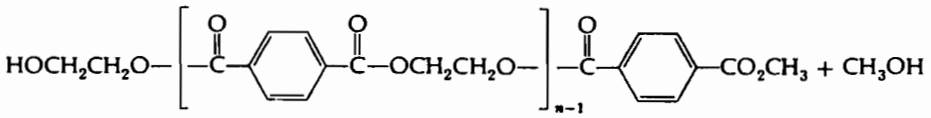
a Sugiera un mecanismo para la reacción utilizando $NaNH_2/NH_3$.

b Comente la estereoquímica del polímero.

La más importante de las fibras de poliéster es el poli(tereftalato de etileno) (*Dacron* o *Terylene*). Los monómeros, etilenglicol y ácido tereftálico, son productos químicos industriales fácilmente asequibles. El éster dimetílico del ácido tereftálico es el monómero usado en realidad. La polimerización es una transesterificación en la que el etilenglicol sustituye al metanol en presencia de un ácido de Lewis como catalizador.



Etilenglicol Tereftalato de dimetilo



Las fibras de poli(tereftalato de etileno) están constituidas por cadenas poliméricas extensas con los grupos fenilo coplanares. El alto grado de empaquetamiento de las cadenas poliméricas origina una fibra resistente y relativamente rígida. Sus características globales adecuadas han hecho de los poliésteres las más comunes de las fibras poliméricas sintéticas. La mezcla de poliésteres con algodón suministra un tejido de gran durabilidad y excelente facilidad de cuidado.

PROBLEMA 20-19 **Un defecto práctico de las fibras de poliéster es su tendencia a retener la suciedad y la grasa, impidiendo el lavado por los métodos convencionales. Justifique esta propiedad de los poliésteres.**

PROBLEMA 20-20 **El poli(tereftalato de etileno) se hila fundido a 270-280°. ¿Por qué es necesario asegurar condiciones anhidras durante este proceso de formación de fibras?**

PROBLEMA 20-21 **El más próximo competidor del poli(tereftalato de etileno) es el poliéster preparado a partir del tereftalato de dimetilo y del di-1,4-hidroximetilciclohexano (que se conoce comercialmente como *Kodel*).**

a Dibuje una estructura para el polímero Kodel.

b Indique en qué puede diferir este polímero del politereftalato de etileno.

Las fibras *acrílicas* están constituidas por al menos un 85 por 100 del monómero acrilonitrilo, generalmente copolimerizado con otro monómero como acetato de vinilo, cloruro de vinilo o acrilamida (propenamida). El Orlón posee cualidades semejantes a la lana, utilizándose ampliamente, por consiguiente, en la confección de tejidos de punto. La mezcla de Orlón y lana origina un tejido excelente que posee las propiedades favorables tanto de las fibras naturales como de las sintéticas.

20-4 RESUMEN

Hay polímeros que desempeñan un importante papel en nuestras vidas. Son las proteínas de lós animales y las celulosas y polisacáridos de las plantas. Polímeros sintéticos como el polietileno y los nilones sustituyen y aumentan las posibilidades de las macromoléculas naturales.

Un polímero está constituido por muchas moléculas pequeñas de monómero unidas covalentemente. Los polímeros pueden poseer una sola clase de unidades monómeras (homopolímeros), o pueden ser una combinación de dos o más monómeros (copolímeros). La naturaleza de las unidades de monómero puede conducir a estructuras poliméricas lineales o ramificadas.

Las características de un material polimérico dependen de la naturaleza de las unidades de monómero de las que se compone el polímero, así como de las

interacciones entre las cadenas poliméricas individuales. En enlace de hidrógeno intermolecular y las fuerzas dipolares y de van der Waals contribuyen a las propiedades físicas del polímero. Las atracciones fuertes intercadenas conducen a polímeros relativamente resistentes. Las interacciones que confieren orden al polímero, le imparten carácter cristalino. Los polímeros constituidos por cadenas orientadas más aleatoriamente son amorfos y poseen las cualidades gomosas de los elastómeros.

Los polímeros pueden clasificarse según su comportamiento frente al calor. Los termoplásticos se funden al ser calentados, recuperando su carácter sólido y sus propiedades al enfriarse. Los polímeros termoestables cambian su carácter cuando se calientan hasta la fusión y se convierten en sólidos con propiedades físicas diferentes.

Los polímeros sintéticos se preparan mediante diversos procesos basados tanto en reacciones en cadena como en reacciones por pasos. Las polimerizaciones por reacción en cadena son usualmente radicalarias, pero también pueden ser aniónicas o catiónicas. Las polimerizaciones que implican metales coordinados como catalizadores también parecen seguir una secuencia en cadena. Las reacciones por pasos suelen ser iónicas. Una gran variedad de tipos de polímeros se prepara comercialmente. Van desde el polietileno blando, muy utilizado como material de empaquetado, hasta los copolímeros de poliestireno utilizados como elastómeros y materiales estructurales. Puede darse a muchos polímeros la forma de fibras con excelentes propiedades para su utilización textil.

20-5 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

20-22 Muestre cómo los mecanismos propuestos para la formación del polietileno de baja densidad (alta presión) y de alta densidad (Ziegler-Natta) pueden justificar las diferentes propiedades físicas de las dos formas del polímero.

20-23 El politetrafluoroetileno (*Teflón*) es un polímero de gran resistencia química preparado a partir del tetrafluoroetileno.

a ¿Cuál es la estructura esperada para el Teflón?

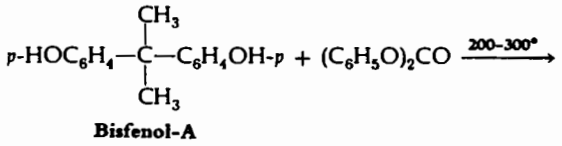
b ¿Qué tipo de proceso de polimerización podría utilizarse?

c El monómero, tetrafluoroetileno, se prepara por reacción a alta temperatura del clorodifluorometano. ¿Cómo podría transcurrir la reacción?

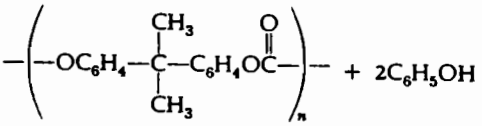
20-24 La polimerización por radicales libres del acetato de vinilo conduce al polímero lineal *poli*(acetato de vinilo). El tratamiento del polímero con metanol en medio ácido conduce al *poli*(*alcohol vinílico*) un polímero utilizado en la formación de fibras textiles. Sugiera una estructura para el poli(acetato de vinilo) y muestre cómo se convierte en poli(alcohol vinílico).

20-25 Los más importantes poliésteres no utilizados como fibras son los *policarbonatos*, poliésteres del ácido carbónico. Los policarbonatos aromáticos derivados de bisfenol son resistentes, rígidos y transparentes. El policarbonato derivado del bisfenol-A se utiliza en el *Lexan*, un

material transparente utilizado como vidrio de seguridad. Dado que el ácido carbónico no es un producto de partida asequible, se utiliza el carbonato de difenilo para suministrar el comonómero. Sugiera un mecanismo para esta reacción de polimerización.



Bisfenol-A



20-26 El poliéster metilénico puede prepararse a partir del formaldehído mediante una reacción en cadena catalizada por ácido. La polimerización es reversible, lo que puede dar lugar a despolimerización. Para evitar que ésta se produzca, los grupos hidroxilo terminales se protegen por eterificación o esterificación. Indique por qué la despolimerización de este polímero ocurre con facilidad y cómo la protección terminal ayuda a evitarla.

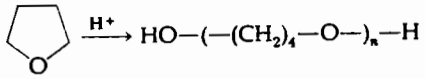
20-27 Sugiera una estructura para el polímero formado al tratar la β-propiolactona con hidróxido. ¿Qué clase de polímero es?

20-28 Muestre cómo puede prepararse el poliéter cereo polietilenglicol (*Carbowax*) a partir de productos de partida fácilmente asequibles.

20-29 El *Gliptal* es un tipo de polímero preparado a partir de los monómeros glicerol y anhídrido ftálico en relación 2 : 3. La polimerización parcial conduce a una resina soluble utilizada como recubrimiento superficial. Tras su aplicación, la resina se cuece originando un recubrimiento protector duro. Sugiera una estructura para la resina y para el producto duro final.

20-30 El diisocianato de 2,4-tolileno es un monómero muy utilizado en poliuretanos. Indique cómo puede prepararse a partir del tolueno.

20-31 El politetrametilenglicol, un poliéter oligomérico, es uno de los segmentos bloque del poliuretano utilizado para la preparación de la fibra elástica *Lycra*. Muestre cómo la polimerización catalizada por ácido del tetrahidrofurano conduce al poliéter.



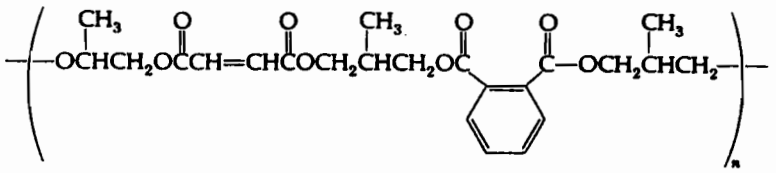
20-32 Cuando se polimerizan etileno y propileno en presencia de un catalizador tipo Ziegler-Natta preparado a partir de oxicloruro de vanadio y un trialquilaluminio se obtiene un elastómero. El polímero contiene cerca del 70 a 80 por 100 de unidades de etileno. ¿Por qué posee propiedades elastómeras?

20-33 El polímero base de la *fibra de vidrio* procede de una resina como la ilustrada abajo:

a ¿Cuáles son las unidades de monómero de dicha resina?

b ¿Qué compuestos fácilmente asequibles podrían ser utilizados para preparar la resina?

c El material se prepara como una solución de resina con estireno. El endurecimiento del polímero final se consigue añadiendo un iniciador de radicales libres. Sugiera una estructura para el polímero final endurecido.



21 FOTOQUIMICA Y ELECTROQUIMICA

21-1 PRINCIPIOS DE FOTOQUIMICA

A. Absorción de radiación electromagnética. B. Estados excitados. C. Procesos fotoquímicos. D. Transferencia de energía y fotosensibilización.

21-2 REACCIONES FOTOQUIMICAS

A. Fotorreducción. B. Fotolisis. C. Cicloadición. D. Isomerización y transposición. E. Quimioluminiscencia y bioluminiscencia.

21-3 PRINCIPIOS DE ELECTROQUIMICA

A. Potencial eléctrico. B. Parámetros de célula.

21-4 REACCIONES ELECTROQUIMICAS

A. Electrorreducción. B. Electrorreducción de compuestos conjugados. C. Electrooxidación.

21-5 RESUMEN

21-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

La mayoría de las reacciones químicas estudiadas requieren la aportación de energía considerable para transcurrir a velocidades razonables. La energía puede ser requerida por dos razones diferentes (cap. 6). Si la reacción es endoérgica ($\Delta G^\circ > 0$), hace falta energía para obtener un rendimiento significativo en productos. No obstante, incluso las reacciones exoérgicas ($\Delta G^\circ < 0$) pueden ser inconmensurablemente lentas a las temperaturas ordinarias de laboratorio si poseen una energía de activación elevada.

La energía necesaria para controlar las velocidades de reacción se aplica usualmente en forma de calor. Los métodos fotoquímicos y electroquímicos proporcionan caminos alternativos para suministrar energía a los compuestos. En la fotoquímica, la energía es aportada en forma de luz absorbida por el *cromóforo* (sec. 12-4*A*) de las moléculas del sistema. El potencial eléctrico generado entre dos electrodos es la fuente de energía en la electroquímica. El grupo electroactivo —un *electróforo*— posee algún grupo o átomo capaz de ganar o perder electrones en un electrodo.

La energía introducida por estos dos últimos métodos difiere de la activación térmica en algo muy importante. La energía térmica fluye hacia y desde los sistemas en forma de incrementos discretos, muy pequeños, de energía conocidos como *cuantos*. La energía es transferida rápidamente en ambas direcciones y repartida entre las moléculas del sistema de forma estadística. No es posible activar un componente específico de una mezcla por métodos térmicos.

Las técnicas fotoquímicas y electroquímicas hacen posible la introducción selectiva de energía en los compuestos. En la fotoquímica, los cuantos de luz son absorbidos por moléculas individuales, las cuales pueden entonces permanecer en un estado de excitación el tiempo suficiente para experimentar reacciones. En la electroquímica, se adicionan o extraen electrones de moléculas para producir iones radicales ricos en energía.

Gran parte de la química que tiene lugar tras la foto- o electroactivación se parece a las reacciones térmicas con las que ya estamos familiarizados. Se verá, no obstante, que el método de activación puede controlar los caminos por los cuales transcurre esta química posterior. El valor de estos métodos alternativos es, de hecho, su capacidad de dirigir reacciones por caminos más específicos.

21-1 PRINCIPIOS DE FOTOQUIMICA

A. Absorción de radiación electromagnética

En el capítulo 12 se vio que la absorción de radiación electromagnética por parte de una molécula depende de la correspondencia entre la energía de la radiación y la energía de ciertas transiciones moleculares. La energía asociada a la luz ultravioleta y visible es suficiente para excitar electrones de moléculas. Se dice que las moléculas se han promovido desde sus *estados fundamentales* hasta *estados electrónicamente excitados*. En muchos casos, las energías proporcionadas a los compuestos por una *fotoexcitación* tal, son similares a las energías de los enlaces covalentes (tabla 21-1) y pueden iniciar reacciones químicas.

TABLA 21-1

Energías asociadas a la longitud de onda de la luz absorbida.

λ, nm	Energías kcal/mol	kJ/mol
200	143,0	598
250	114,4	479
300	95,3	399
350	81,7	342
400	71,5	299
450	63,5	266
500	57,2	239
550	52,0	218
600	47,7	200
650	44,0	184
700	40,8	171

El límite energético superior típico asequible para la mayoría de procesos fotoquímicos es de cerca de 143 kcal/mol (598 kJ/mol). Esto corresponde a un límite inferior de longitud de onda de cerca de 200 nm para la transmisión efectiva de luz a través del aire. La fuerte absorción del oxígeno del aire por debajo de 200 nm hace necesaria la utilización de un equipo de ultravioleta de vacío si se tienen que utilizar energías superiores (longitudes de onda más cortas). Si se utiliza un reactor de vidrio blando, la mayoría de la radición UV por debajo de 360 nm es absorbida por el vidrio, de manera que la energía máxima práctica es de cerca de 80 kcal/mol (335 kJ/mol). El vidrio Pyrex transmite mejor la luz, aunque el cuarzo es el más transpararente de los materiales comunes utilizados en aparatos fotoquímicos.

La energía luminosa es absorbida por las moléculas en forma de unidades cuantizadas denominadas *fotones* (o cuantos), los cuales constituyen las cantidades de energía requeridas para excitar electrones específicos. Un número de Avogadro de fotones se denomina un *einstein*. Dado que la energía es proporcional a la frecuencia de la luz absorbida ($E = h\nu$), un einstein de luz representa una cantidad diferente de energía en función de la molécula y de la transición particular implicada.

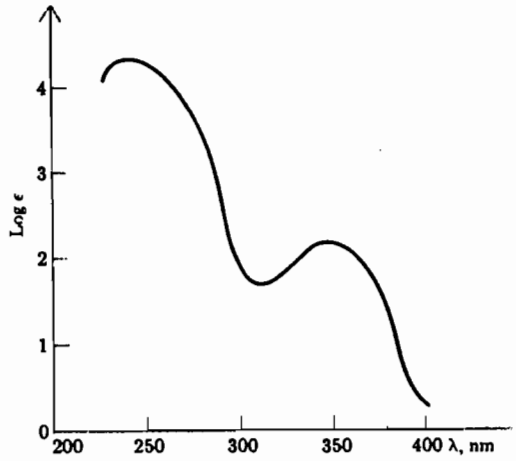
La relación entre el número de moléculas que experimentan una reacción fotoquímica particular y el número de fotones absorbidos es el *rendimiento cuántico* Φ.

$$\Phi = \frac{\text{número de moléculas que experimentan un proceso particular}}{\text{número de fotones absorbidos}}$$

El número de moléculas que experimentan un proceso particular es una medida del rendimiento químico. El número de fotones absorbidos por el sistema puede determinarse mediante un *actinómetro* químico o instrumental.

FIGURA 21-1

Espectro de absorción de la benzofenona en etanol.



B. Estados excitados

Los electrones de las moléculas orgánicas en estado fundamental están asignados a orbitales denominados *sigma* (σ), *pi* (π), o no enlazantes (n). El método de los orbitales moleculares formula no sólo los orbitales ocupados, sino también los desocupados, generalmente antienlazantes (sec. 3-2). Cuando se excitan los electrones de las moléculas, son promovidos desde orbitales ocupados hasta orbitales desocupados. Las transiciones electrónicas se describen a menudo nombrando los orbitales de origen y de destino. Por ejemplo, una transición $n \rightarrow \pi^*$ representa la excitación de un electrón desde un orbital no enlazante n hasta un orbital π^* antienlazante, y una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ indica el movimiento de un electrón desde un orbital π enlazante hasta un orbital π^* antienlazante (sec. 12-4*A*).

Normalmente, sólo dos de las transiciones posibles —la $n \rightarrow \pi^*$ y la $\pi \rightarrow \pi^*$— son de interés en fotoquímica orgánica. Considérese, por ejemplo, el espectro de absorción de la benzofenona (fig. 21-1). Se observan dos máximos: uno a 245 nm y el otro a 345 nm. La absorción a 245 nm se atribuye a una transición electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$, y la banda de 345 nm a una transición electrónica $n \rightarrow \pi^*$. En la benzofenona y en muchos otros compuestos orgánicos insaturados, el orbital molecular π es de energía inferior que el orbital molecular n, de manera que las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ requieren energías mayores que las transiciones $n \rightarrow \pi^*$.

PROBLEMA 21-1 **La metil vinil cetona (3-buten-2-ona) posee bandas de absorción a 219 y 324 nm. Asigne las transiciones electrónicas correspondientes a estas absorciones y justifique las diferencias existentes respecto a la acetona (λ_{max} 189 y 270 nm).**

No se debe olvidar que algunas reglas mecano-cuánticas han sido formuladas para dar cuenta de las propiedades de los electrones en los orbitales (sec. 3-1). Cuando dos electrones se encuentran en el mismo orbital, sus spines deben ser opuestos; es decir, están apareados. (Principio de exclusión de Pauli, sec. 3-1*C*.)

FIGURA 21-2

Representación de las configuraciones en el estado fundamental y en los estados excitados más bajos de dos electrones en una molécula diatómica.

	Estado fundamental singlete (S_o)	Excitado singlete (S_1)	Excitado triplete (T_1)
Antienlazante	—	↓	↑
Enlazante	↑↓	↑	↑

Una molécula cuyos electrones se hallan todos apareados se dice que se encuentra en un *estado singlete* (S). Cuando los dos electrones están asignados a diferentes orbitales, la regla de Hund (sec. 3-1*C*) predice que el estado de mínima energía será aquel en el que los dos electrones tengan sus spines paralelos y estén desapareados. Una molécula en la que dos electrones están desapareados se encuentra en un *estado triplete* (T_1, T_2, etc.) En la figura 21-2 se indica una representación esquemática de estas configuraciones electrónicas.

C. Procesos fotoquímicos

El primer paso de una reacción fotoquímica es la excitación de una molécula mediante la absorción de un fotón. El hecho de que esta molécula excitada dé lugar a una reacción química o retorne al estado fundamental original depende de su vida media y de las posibles interacciones intramoleculares o intermoleculares en el sistema. Tales procesos pueden ser explicados mediante relaciones energéticas entre las moléculas y mediante reglas mecano-cuánticas.

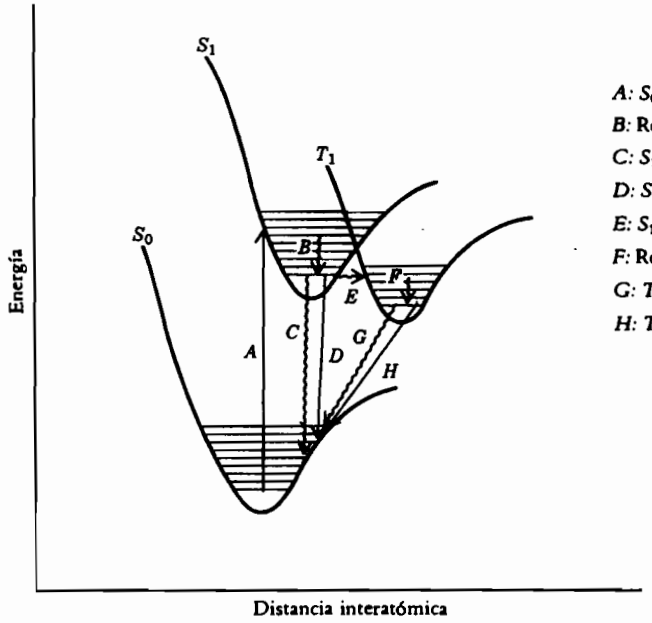
Considérese el diagrama de energía potencial para el estado fundamental y los estados excitados de una molécula diatómica (fig. 21-3). El punto más bajo de cada curva representa la distancia interatómica de equilibrio para aquella configuración electrónica particular. Los estados excitados, en los que es de esperar que las interacciones electrónicas sean menos favorables, tienen distancias interatómicas algo mayores. Las líneas horizontales dentro de cada curva representan ligeras diferencias en los niveles energéticos debidas a movimientos rotacionales o vibracionales de la molécula.

El proceso de fotoexcitación es muy rápido; más rápido que una vibración molecular. Así, una molécula tendrá inicialmente en el estado excitado exactamente las mismas distancias interatómicas que tenía en el estado fundamental original (*principio de Franck-Condon*). La transición desde el estado fundamental singlete al singlete exitado se designa mediante la línea A en la figura 21-3. En esta ilustración particular de un proceso de transición vertical, la molécula finaliza en uno de los estados vibracionales superiores S_1. La relajación vibracional al estado inferior S_1 (línea ondulada B) tiene lugar rápidamente.

Una molécula en el estado singlete excitado tiene un tiempo de vida típico de 10^{-9} a 10^{-6} seg. Durante este tiempo puede retornar al estado fundamental por conversión de la energía de excitación electrónica en energía vibracional (línea ondulada C) o por fotoemisión (línea D). La fotoemisión de energía asociada a una transición $S_1 \rightarrow S_0$ se conoce como *fluorescencia*. El decaimiento de un estado excitado a otro estado de la misma *multiplicidad* (de singlete a singlete o de triplete a triplete) se denomina *conversión interna*.

FIGURA 21-3

Curvas de energía potencial y transiciones electrónicas para una molécula diatómica.



A: $S_0 \rightarrow S1$ excitación
B: Relajación vibracional
C: $S_1 \rightarrow S_0$ Decaimiento no radiante
D: $S_1 \rightarrow S_0$ Fluorescencia
E: $S_1 \rightarrow T_1$ Cruzamiento entre sistemas
F: Relajación vibracional
G: $T_1 \rightarrow S_0$ Decaimiento no radiante
H: $T_1 \rightarrow S_0$ Fosforescencia

PROBLEMA 21-2 **La fluorescencia puede detectarse por métodos espectroscópicos. ¿Por qué tiene lugar a una longitud de onda mayor que la correspondiente banda de absorción de un compuesto?**

Una de las reglas de selección importantes de la espectroscopia predice que las transiciones de singlete a triplete por absorción de luz se hallan fuertemente prohibidas. Consecuentemente, es de esperar que la absorción de luz por parte de moléculas en estado fundamental singlete (S_0) conduzca solamente a moléculas en estados singlete excitados (S_1, S_2, etc.) Las moléculas singlete excitadas pueden, no obstante, experimentar un *cruzamiento entre sistemas* (línea ondulada *E*) o proceso de relajación en el que pierden parte de su energía convirtiéndose en tripletes. Si bien el cruzamiento entre sistemas es un proceso «prohibido», tiene lugar en muchas moléculas excitadas. La benzofenona excitada, por ejemplo, se convierte casi exclusivamente de S_1 en T_1.

El cruzamiento entre sistemas es una transición horizontal y, por tanto, tiene lugar sin ningún cambio inicial en el nivel energético. Dado que el estado triplete es normalmente de energía inferior al singlete, las transiciones $S_1 \rightarrow T_1$ producen una molécula excitada en uno de los estados vibracionales triplete más elevados. Una rápida relajación vibracional (línea ondulada *F*) conduce al estado vibracional triplete más bajo.

El triplete más bajo es el estado electrónico excitado de vida más larga. El decaimiento del estado triplete al estado fundamental puede tener lugar mediante un proceso no radiante (línea ondulada *G*) o por la fotoemisión (línea *H*) conocida como *fosforescencia*. Dado que las moléculas en el estado T_1 decaen más lentamente que en otros estados excitados, son a menudo las especies que experimentan las reacciones químicas.

PROBLEMA 21-3 **¿Cuál es la manifestación física más probable de los procesos de decaimiento no radiante en los que la energía absorbida durante la irradiación se convierte en movimientos vibracionales y rotacionales?**

D. Transferencia de energía y fotosensibilización

Una molécula puede ser promovida a un estado electrónicamente excitado mediante un proceso indirecto, por ejemplo, por la transferencia de energía desde otra molécula que ya se encuentre en un estado excitado. El método de excitación indirecta más común es la *fotosensibilización*, o proceso mediante el cual una molécula fotoexcitada consume su energía excitando otra molécula.

La molécula fotoexcitada, conocida como *fotosensibilizador*, absorbe luz a una longitud de onda diferente de la de la molécula que posteriormente va a excitar. El fotosensibilizador debe estar en un nivel energético superior a aquel al que debe excitarse la segunda molécula en estado fundamental. Más aún, las reglas mecano-cuánticas predicen que la transferencia energética sólo será rápida si se conserva el spin en el intercambio. Un sensibilizador triplete produce una nueva molécula en estado excitado triplete, mientras que un sensibilizador singlete conduce a una molécula en estado excitado singlete.

La benzofenona es un sensibilizador triplete común; posee un nivel energético triplete de 69 kcal/mol (289 kJ/mol). La irradiación a baja temperatura de una disolución vítrea de benzofenona y naftaleno en etanol-éter a cerca de 350 nm conduce a la fosforescencia del naftaleno. Dado que el naftaleno no presenta absorción apreciable a 350 nm, la excitación a triplete requerida debe provenir del triplete excitado de la benzofenona. (Utilizaremos un asterisco para designar una molécula excitada y, cuando se sepa, el número 1 ó 3 para designar la multiplicidad singlete o triplete.)

$$(C_6H_5)_2C{=}O \xrightarrow{h\nu} (C_6H_5)_2{=}O^{*1} \longrightarrow (C_6H_5)_2C{=}O^{*3}$$

$$(C_6H_5)_2C{=}O^{*3} + \text{naftaleno} \xrightarrow[\text{de energía}]{\text{Transferencia}} (C_6H_5)_2C{=}O + \text{naftaleno}^{*3}$$

$$\text{naftaleno}^{*3} \xrightarrow{\text{Fosforescencia}} \text{naftaleno}$$

La fotosensibilización del naftaleno mediante la benzofenona triplete nos indica que la energía del triplete del naftaleno debe ser inferior a la del triplete de la benzofenona. De hecho, se ha encontrado que la energía del triplete del naftaleno es de 61 kcal/mol (255 kJ/mol).

21-2 REACCIONES FOTOQUIMICAS

Una secuencia fotoquímica puede dividirse en tres partes:

1 Absorción de luz para producir una molécula electrónicamente excitada.

2 Procesos fotoquímicos primarios que implican a la molécula excitada.

3 Reacciones secundarias (u oscuras) de las especies producidas por los procesos primarios.

En la sección precedente se consideraron los procesos asociados a la fotoexcitación y a las interconversiones de los estados excitados. En esta sección se examinarán algunas de las reacciones que pueden tener lugar una vez se ha excitado una molécula, es decir, la química de los procesos fotoquímicos.

Las reacciones fotoquímicas, al igual que los procesos que hemos estudiado anteriormente, son generalmente unimoleculares o bimoleculares. En una reacción unimolecular, una molécula electrónicamente excitada experimenta un cambio químico sin que intervengan otras moléculas. La reacción química puede considerarse como un tipo de proceso de decaimiento no radiante. La ruptura de enlace (*fotólisis*) y la transposición intramolecular son fotorreacciones unimoleculares típicas.

En una fotorreacción bimolecular, una molécula en un estado excitado reacciona con una molécula en estado fundamental. La molécula en estado fundamental puede ser una forma no excitada de la molécula excitada o algún otro componente de la mezcla de reacción. La reacción entre dos moléculas excitadas no es común, dado que ambas moléculas se hallan presentes en baja concentración en los experimentos fotoquímicos ordinarios.

A. Fotorreducción

Los estados excitados de los grupos carbonilo de muchos aldehídos y cetonas abstraen muy eficazmente un átomo de hidrógeno. Sus reacciones se asemejan a la abstracción mediante un radical libre alcoxilo (sec. 18-2*B*). Existen sólidas pruebas de que la molécula excitada es usualmente un triplete resultante de la transición $n \rightarrow \pi^*$ y posterior cruzamiento entre sistemas.



Estado triplete π^* de una cetona *Radical libre alcoxilo*

La irradiación de la benzofenona en presencia de tolueno conduce a benzopinacol (1,1,2,2-tetrafenil-1,2-etanodiol), el producto de reducción de la benzofenona, juntamente con bibencilo (1,2-difeniletano) y bencildifenilcarbinol (1,1,2-trifeniletanol). Los productos pueden justificarse mediante un proceso por radicales libres (sec. 18-3*E*) en el que el estado excitado triplete de la benzofenona es el reactivo abstractor de hidrógeno. Obsérvese que las especies excitadas decaen a los estados fundamentales de los productos de la primera reacción (radicales libres) después de que tenga lugar la abstracción de hidrógeno (la reacción química).

$$(C_6H_5)_2C{=}O \xrightarrow{h\nu} (C_6H_5)_2C{=}O^{*1} \xrightarrow[\text{entre sistemas}]{\text{Cruzamiento}} (C_6H_5)_2C{=}O^{*3}$$

$$(C_6H_5)_2C{=}O^{*3} + C_6H_5CH_3 \longrightarrow \underset{\text{Cetonilo de la benzofenona}}{(C_6H_5)_2C{-}OH} + \underset{\text{Radical libre bencilo}}{C_6H_5CH_2}$$

$$2(C_6H_5)_2C{-}OH \longrightarrow \underset{\text{Benzopinacol}}{(C_6H_5)_2C(OH){-}C(OH)(C_6H_5)_2}$$

$$2C_6H_5CH_2 \longrightarrow \underset{\text{Bibencilo}}{C_6H_5CH_2CH_2C_6H_5}$$

$$(C_6H_5)_2C{-}OH + C_6H_5CH_2 \longrightarrow \underset{\text{Bencildifenil carbinol}}{(C_6H_5)_2C(OH)CH_2C_6H_5}$$

Se requiere un fotón para cada molécula de benzofenona consumida en la formación de benzopinacol. El rendimiento cuántico para la *desaparición de la benzofenona*, por consiguiente, *tiende hacia un valor máximo de 1* para ese proceso. Otra forma de considerar el rendimiento cuántico de la reacción es en términos del número de fotones absorbidos por molécula de benzopinacol formado. La fotorreducción en tolueno consume dos moléculas excitadas de benzofenona en la formación de una molécula de benzopinacol. Entonces, el rendimiento cuántico para la *formación de benzopinacol tiende hacia un valor máximo de 0,5*.

También se forma benzopinacol, junto con acetona, cuando se irradia la benzofenona en presencia de 2-propanol. No obstante, en esta reacción se encuentra que el rendimiento cuántico para la *desaparición de la benzofenona* tiende hacia un valor máximo de 2. ¿Cómo justificar las diferencias entre reacciones aparentemente similares?

Los detalles de este proceso de fotorreducción han sido investigados cuidadosamente. Se acepta generalmente un mecanismo que implica la transferencia de un átomo de hidrógeno desde el radical libre intermedio, 2-hidroxi-2-propilo (cetonilo de la acetona), a la benzofenona. El proceso justifica la formación de los dos cetilos de la benzofenona requeridos para la producción de una molécula de benzopinacol mediante la absorción de un solo fotón.

$$(C_6H_5)_2C{=}O \xrightarrow{h\nu} (C_6H_5)_2C{=}O^{*3}$$

$$(C_6H_5)_2C{=}O^{*3} + (CH_3)_2CHOH \longrightarrow (C_6H_5)_2C{-}OH + \underset{\text{Cetonilo de la acetona}}{(CH_3)_2\dot{C}{-}OH}$$

$$(C_6H_5)_2C{=}O + (CH_3)_2C{-}OH \longrightarrow \underset{\text{Cetonilo de la benzofenona}}{(C_6H_5)_2C{-}OH} + \underset{\text{Acetona}}{(CH_3)_2C{=}O}$$

$$2(C_6H_5)_2C{-}OH \longrightarrow (C_6H_5)_2C(OH){-}C(OH)(C_6H_5)_2$$

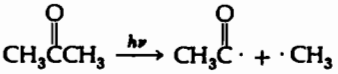
PROBLEMA 21-4

Sugiera una explicación para el hecho de que el radical libre bencilo dimerice en la fotorreducción de la benzofenona con tolueno mientras el radical 2-hidroxi-2-propilo, formado en presencia de 2-propanol cede un átomo de hidrógeno a la benzofenona.

PROBLEMA 21-5 **Sugiera una secuencia de reacciones para la fotorreducción de la benzofenona en presencia de difenilmetanol. ¿Qué rendimiento cuántico máximo sería de esperar para la formación del benzopinacol en esta reacción?**

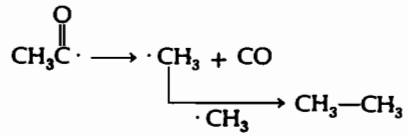
B. Fotolisis

La irradiación de una molécula conduce a menudo a la ruptura homolítica de enlaces y produce intermedios tipo radical libre. Las cetonas han sido extensamente estudiadas a este respecto. La acetona, por ejemplo, experimenta ruptura fotolítica del enlace carbono-carbono. El proceso, denominado a menudo como *ruptura tipo I de Norrish* (R. Norrish compartió el premio Nobel de química en 1967), conduce a los radicales libres metilo y acetilo.

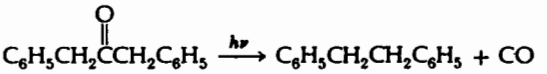


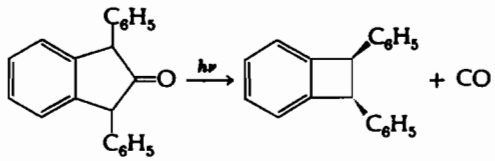
Ruptura tipo I de Norrish

Cuando la reacción se lleva a cabo en fase vapor, por encima de 100°, este proceso fotoquímico primario es seguido por una descarbonilación secundaria. Los productos son principalmente monóxido de carbono y etano.



Las cetonas que dan intermedios tipo radical libre estabilizados mediante ruptura de enlace, conducen a productos de fotolisis cuando se irradian, tanto en fase vapor como en fase líquida. Una descarbonilación fotolítica similar de cetonas cíclicas produce interesantes hidrocarburos cíclicos.

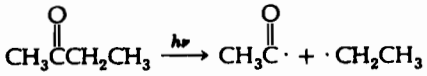


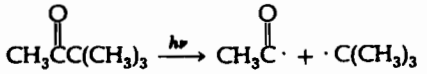


PROBLEMA 21-6 **La irradiación de la di-*terc*-butil cetona en solución de tetracloruro de carbono produce privalaldehído (2,2-dimetilpropanal), cloroformo, isobuteno, cloruro de *terc*-butilo y monóxido de carbono. Sugiera cómo se forma cada uno de estos productos.**

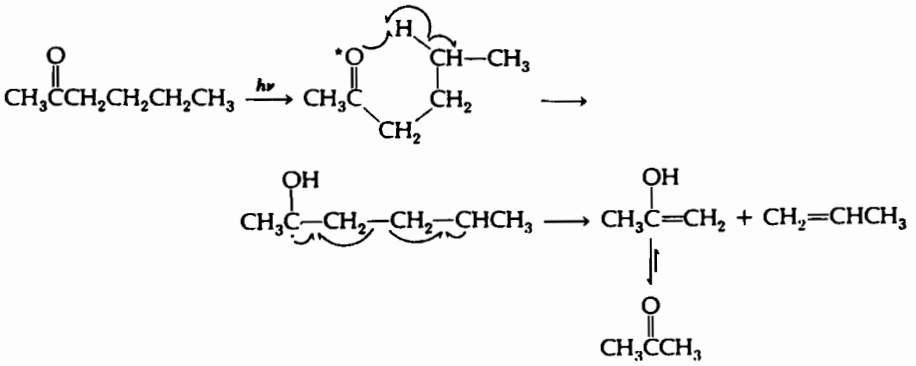
La energía de excitación del estado triplete de menor energía de las alquil cetonas simples es relativamente próxima a la requerida para la ruptura del enlace

carbono-carbono en α. Una consecuencia de esta proximidad de energías es una elevada selectividad en la dirección de fragmentación. Las cetonas no simétricas tienden a disociarse de manera que conduzcan al más estable de los dos radicales libres alquilo posibles.



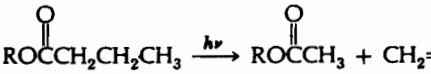


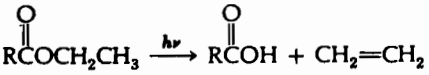
Otra reacción de fotolisis de cetonas es la fotoeliminación conocida como *ruptura tipo II de Norrish*. La reacción transcurre con cetonas que contengan un átomo de hidrógeno unido al átomo de carbono en γ. El grupo carbonilo fotoexcitado abstrae el átomo de hidrógeno en γ en el paso fotoquímico primario, probablemente a través de un estado de transición cíclico de seis miembros favorable. La reacción secundaria del dirradical consiste en una ruptura para dar un alqueno y una nueva cetona.



PROBLEMA 21-7 **La irradiación en fase gaseosa de la 2-pentanona produce acetona y etileno con un rendimiento cercano al 90 por 100, junto con un 10 por 100 de 1-metilciclobutanol. Justifique la formación de estos tres productos fotoquímicos.**

Los ésteres que poseen un átomo de hidrógeno en γ en su porción de ácido carboxílico o un átomo de hidrógeno en β en su porción alcohólica experimentan también la ruptura tipo II de Norrish.



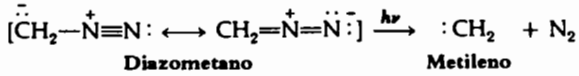


PROBLEMA 21-8 **Sugiera un mecanismo fotoquímico para la ruptura de:**

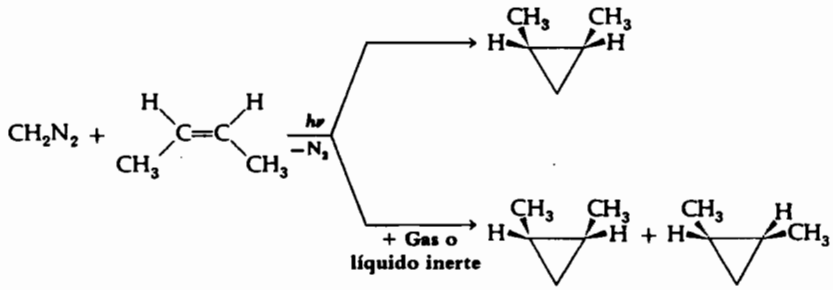
a Butirato de metilo.

b Acetato de etilo.

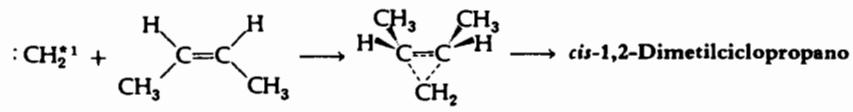
Hemos visto previamente que la fotolisis de enlaces relativamente débiles es un método para la producción de radicales libres que inician reacciones fotoquímicas (sec. 18-2*A*). Los peróxidos, compuestos azo y halógenos son precursores típicos del iniciador. Una reacción interesante y sintéticamente importante tiene lugar cuando se irradia diazometano. La ruptura del enlace carbono-nitrógeno produce metileno, el carbeno más simple (sec. 6-5*B*).



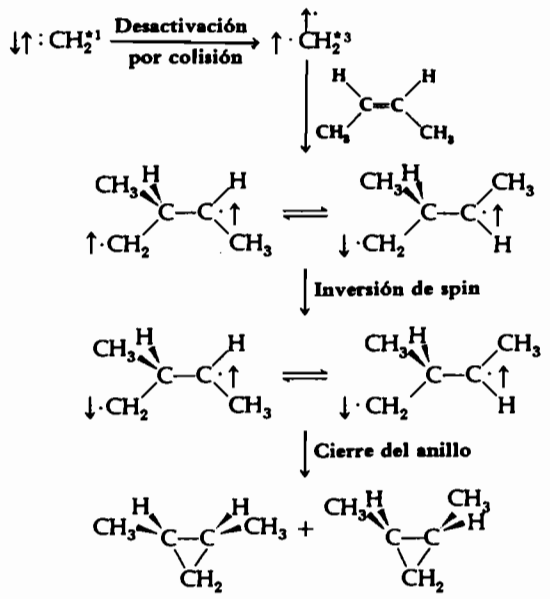
En el capítulo 11 se vio que los carbenos se adicionan a los enlaces múltiples con formación de ciclopropanos (sec. 11-3*F*). Cuando el metileno es producido fotoquímicamente, la estereoquímica de la adición depende de las condiciones de reacción. La fotolisis del diazometano en presencia de (*Z*)-2-buteno conduce a *cis*-1,2-dimetilciclopropano, el producto de una adición estereoespecífica sin. Cuando se añade un gas o líquido inerte a la reacción, decrece la estereoselectividad, obteniéndose tanto el ciclopropano cis como el trans.



Los diferentes cursos estereoquímicos de las reacciones se atribuyen a los dos estados de spin electrónico del metileno. Este intermedio reactivo puede existir tanto en estado singlete como triplete. El metileno singlete, con los spines de sus electrones no enlazantes apareados, se forma usualmente primero en la reacción de fotolisis y se adiciona al doble enlace mediante un proceso concertado o casi-concertado.



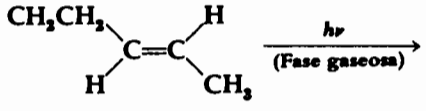
El estado triplete del metileno posee una energía inferior a la del singlete. La desactivación del metileno singlete a triplete tiene lugar mediante la colisión con otras moléculas en el medio de reacción. Dado que los electrones del triplete no tienen apareados sus spines, la adición al doble enlace es por pasos. El aducto inicial —un triplete— tiene un tiempo de vida suficientemente largo para permitir rotación alrededor del enlace central carbono-carbono antes de que ocurra la relajación al estado singlete y la posterior formación de enlace.



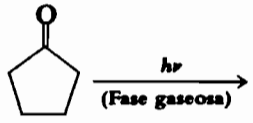
PROBLEMA 21-9 **Prediga los productos principales de cada una de las siguientes reacciones fotoquímicas:**

a $(p\text{-}CH_3C_6H_4)_2C{=}O \xrightarrow[(CH_3)_2CHOH]{h\nu}$

b $(CH_3)_3CCC(CH_3)_3 \xrightarrow{h\nu}$

c $CH_2N_2 +$  $\xrightarrow[\text{(Fase gaseosa)}]{h\nu}$

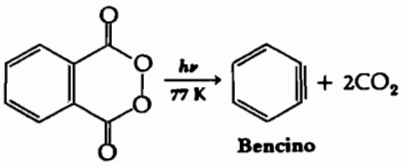
d $C_6H_5CCH_2CH_2CH_2 \xrightarrow{h\nu}$

e  $\xrightarrow[\text{(Fase gaseosa)}]{h\nu}$

f $C_6H_5CH_2C(=O)H \xrightarrow{h\nu}$

La fotolisis se ha utilizado para generar intermedios muy reactivos en condiciones en las que éstos pueden ser aislados. Tanto el bencino como el 1,3-ciclobutadieno han sido preparados a 77 K (−196° C) mediante reacciones que

implican la eliminación fotoquímica de CO_2. A tan baja temperatura, los compuestos poseen suficiente estabilidad térmica para permitir estudios espectroscópicos y relacionados.



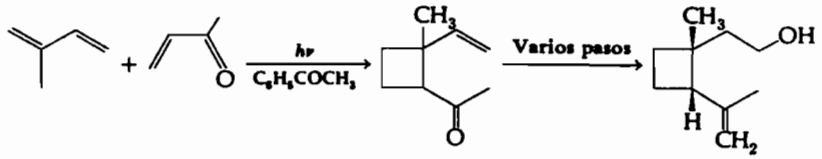
Bencino



1,3-Ciclobutadieno

C. Cicloadición

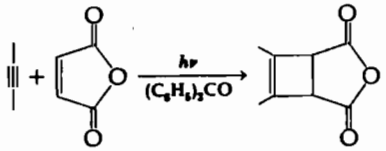
La cicloadición fotoquímica de alquenos para formar anillos de cuatro miembros es un proceso de utilidad sintética. Por ejemplo, el paso clave en una de las síntesis del grandisol, una feromona atrayente sexual emitida por los machos del gorgojo de las cápsulas del algodón, fue la formación sensibilizada por acetofenona del ciclobutano necesario.



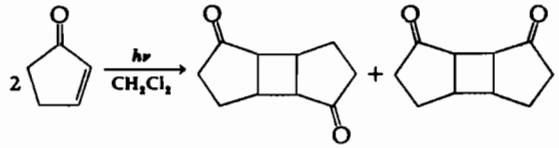
Grandisol

PROBLEMA 21-10 **Sugiera una secuencia sintética para la transformación del anterior derivado ciclobutánico en grandisol.**

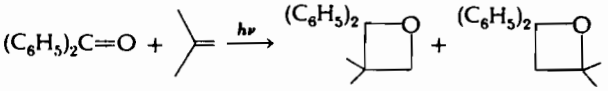
Muchos compuestos interesantes se han preparado mediante reacciones fotoquímicas de este tipo.



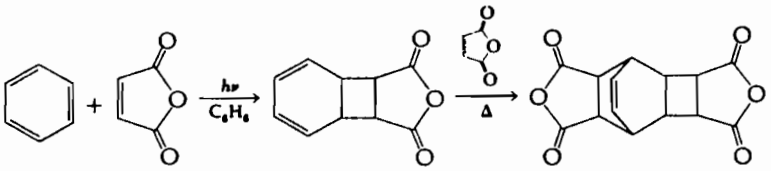
No todas las reacciones requieren un fotosensibilizador.



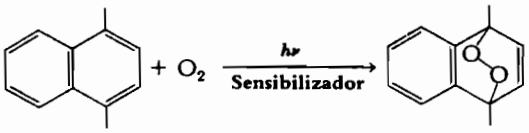
Cuando uno de los enlaces múltiples incluye un heteroátomo se obtienen heterociclos.



Tales cicloadiciones [2 + 2] son procesos fotoquímicos comunes, pero no tienen lugar normalmente con activación térmica. De forma semejante, las importantes cicloadiciones térmicas [4 + 2] no tienen lugar mediante irradiación (sección 12-3). De hecho, la observación de estos modos contrastados de reacción fue un estímulo importante para el desarrollo de las teorías de los procesos pericíclicos (sec. 12-3).



Al irradiar ciertos dienos y polienos en presencia de oxígeno y un sensibilizador triplete como el colorante azul de metileno, tiene lugar una interesante reacción de cicloadición. El oxígeno molecular, normalmente en un estado fundamental triplete (cap. 18), es promovido a un estado excitado, conocido como *oxígeno singlete*, en el que todos los electrones están apareados. El oxígeno singlete se comporta como un dienófilo y se adiciona al dieno para formar un endoperóxido mediante una típica reacción de Diels-Alder.

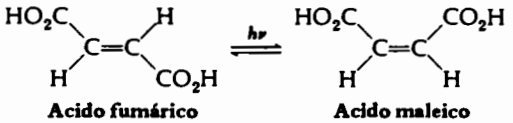


Endoperóxido

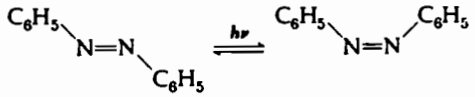
El papel del oxígeno singlete en las reacciones biológicas atrae actualmente un considerable interés. El oxígeno singlete puede desorganizar las funciones normales de las proteínas, ácidos nucleicos y otras moléculas de importancia biológica. Con todo, existen también mecanismos en los que se inhiben estas reacciones normalmente destructivas. El área de la química del oxígeno singlete posee claramente amplias implicaciones tanto en química como en biología.

D. Isomerización y transposición

La isomerización geométrica es una fotorreacción típica de muchos compuestos olefínicos. La reacción es promovida por irradiación directa del sustrato, así como por la transferencia fotosensibilizada de energía. En algunos alquenos simples, el isómero *E* absorbe energía más eficazmente (posee una mayor absortividad molar ε) y a una longitud de onda ligeramente diferente que el isómero *Z*. Por consiguiente, puede ser posible convertir, al menos parcialmente, un isómero *E* en su forma *Z*, termodinámicamente menos estable. Esta técnica se denomina *bombeo óptico*.



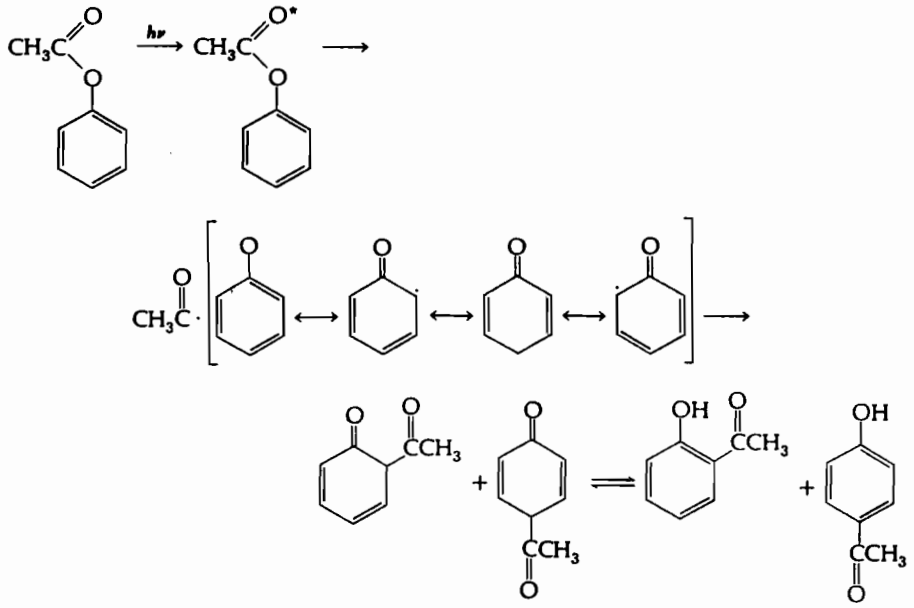
Acido fumárico **Acido maleico**



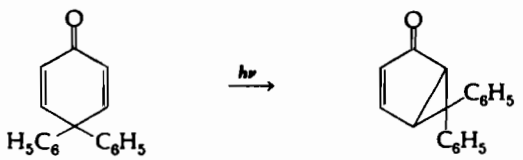
E-Azobenceno *Z*-Azobenceno

Muchas reacciones de fotoisomerización de alquenos se llevan a cabo en presencia de un fotosensibilizador triplete. Los isómeros del sustrato se excitan a un estado triplete común, el cual decae con diferentes velocidades a los isómeros *E* y *Z*. La composición del producto depende de las energías relativas de los estados triplete del sustrato y del sensibilizador, así como de la naturaleza del alqueno en particular.

También pueden promoverse fotoquímicamente transposiciones moleculares (cap. 19). Los ésteres fenólicos, por ejemplo, se transponen por irradiación para dar orto y para acil fenoles (*transposición de foto-Fries*). La reacción es un proceso por radicales libres fotoinducido.

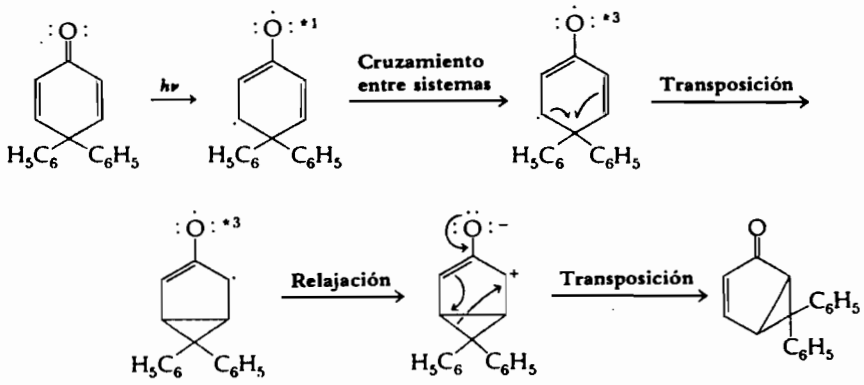


Cuando se irradian 2,5-ciclohexadienonas, tiene lugar una interesante foto-transposición.

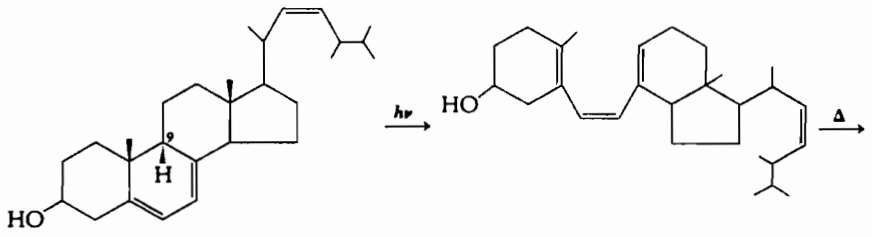


4,4-Difenil-2,5-ciclohexadienona **6,6-Difenilbiciclo[3,1,0]-3-hexen-2-ona**

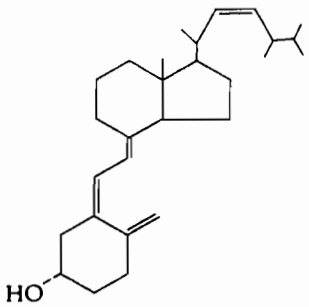
Esta transformación ha sido estudiada en detalle, habiéndose propuesto para ella una complicada secuencia mecanística. Una transición $n \rightarrow \pi^*$ produce un singlete excitado que a continuación experimenta un cruzamiento entre sistemas hacia un estado triplete. Una reorganización de enlaces conduce a otra molécula en estado triplete que posee un anillo de tres miembros, aunque diferente del que posee el producto final. En este punto de la secuencia tiene lugar la relajación a un estado singlete, originándose un zwitterion en estado fundamental. El producto final proviene de una transposición iónica del zwitterion



Una fototransposición electrocíclica (sec. 19-3*B*) de importancia biológica tiene lugar cuando se irradia el esteroide ergosterol. El anillo *B*, que incluye un dieno conjugado, se abre produciendo provitamina D, la cual se isomeriza térmicamente a vitamina D_2 (calciferol). La irradiación de la leche y de otros alimentos ha sido un método importante para aumentar su contenido en vitamina D.



Ergosterol **Provitamina D**



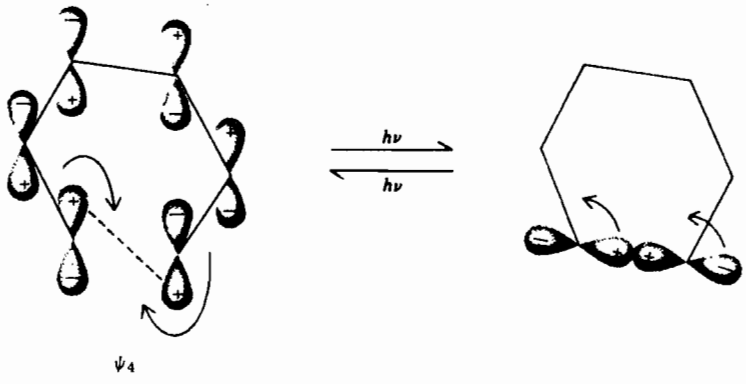
Vitamina D_2

Resulta interesante el hecho de que el epímero del ergosterol, que difiere en la configuración del carbono número nueve, no experimenta la misma apertura fotoiniciada de anillo. Este resultado puede justificarse por la observación de que el anillo del ergosterol se abre mediante un proceso pericíclico conrotatorio (sec. 19-3*B*), mientras que el epímero no puede seguir tal mecanismo por motivos estéricos.

La aplicación de las reglas de la simetría orbital (secs. 12-3 y 19-3) a procesos fotoquímicos es más sutil que en el caso de reacciones térmicas, dado que los estados electrónicos de las moléculas excitadas no siempre se conocen con exactitud. No obstante, cuando tal aproximación puede utilizarse con razonable certeza, constituye un interesante ejemplo de la versatilidad de estos métodos.

La diferencia en la utilización de los métodos de simetría orbital respecto a lo visto para las reacciones térmicas es que *las reacciones fotoquímicas transcurren a través de un estado excitado* de al menos uno de los reactivos. Por consiguiente, las correlaciones que implican orbitales moleculares antienlazantes representan procesos «permitidos».

Consideremos el análisis HOMO-LUMO para la apertura electrocíclica del anillo de ergosterol. El polieno implicado es un sistema de seis electrones. Si admitimos que la fotoexcitación sitúa un electrón en el orbital antienlazante de más baja energía, entonces ψ_4 (fig. 12-1) es el HOMO sobre el que se realiza el análisis. Cuando la apertura o el cierre de anillo transcurre de manera conrotatoria, tiene lugar una interacción de orbitales permitida por la simetría.



Cuando se usa el análisis por diagramas de correlación, los procesos energéticamente favorables (permitidos) se corresponden con correlaciones entre orbitales moleculares enlazantes y antienlazantes de los reactivos y los productos. Se encuentra que un análisis tal de la interconversión fotoquímica butadieno-ciclobuteno predice un mecanismo disrotatorio (fig. 19-6*b*).

Para aplicar el método Möbius-Hückel (sec. 19-3*C*) a las reacciones fotoquímicas, deben invertirse las reglas desarrolladas para las reacciones térmicas (tabla 19-2). Un sistema tipo Hückel (0,2,4,... cambios de fase) es permitido fotoquímicamente si implica $4n$ electrones, mientras que un sistema tipo Möbius (1,3,5,... cambios de fase) es permitido fotoquímicamente cuando implica $4n + 2$ electrones.

PROBLEMA 21-11

Utilice los métodos de Möbius-Hückel y de los diagramas de correlación:

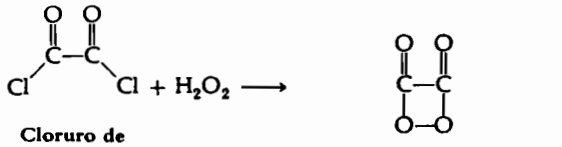
a Para predecir el curso de la conversión fotoquímica de 1,3,5-hexatrieno en ciclohexadieno.

b Para justificar el cierre conrotatorio de anillo en la reacción fotoquímica del *E,E*-2,4-hexadieno.

E. Quimioluminiscencia y bioluminiscencia

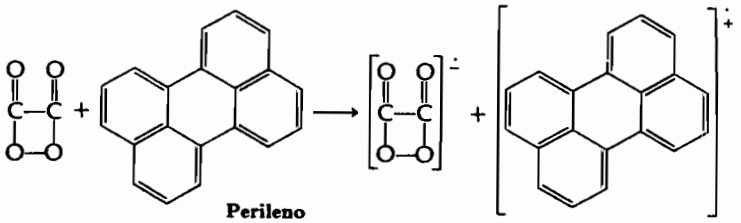
La quimioluminiscencia es el proceso por el que moléculas promovidas a un estado excitado por la energía sobrante de una reacción no fotoquímica emiten luz visible. La especie inicialmente excitada puede emitir luz ella misma al relajarse al estado fundamental o transferir su energía a otra molécula, la cual entonces emite. Muchas reacciones quimioluminiscentes obtienen su energía de la formación de peróxidos cíclicos de elevado contenido energético.

Puede tenerse un buen ejemplo de este proceso de emisión de luz mezclando el colorante perileno con cloruro de oxalilo y peróxido de hidrógeno en un disolvente hidrocarbonado. La luz azul que se emite es denominada a menudo «luz fría». La secuencia de reacción implica la formación inicial de un peróxido de diacilo.



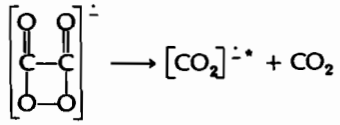
Cloruro de oxalilo **1,2-dioxaciclobutanodiona**

El perileno transfiere entonces un electrón al peróxido inestable. Los productos de este proceso de transferencia electrónica son un anión radical y un catión radical.

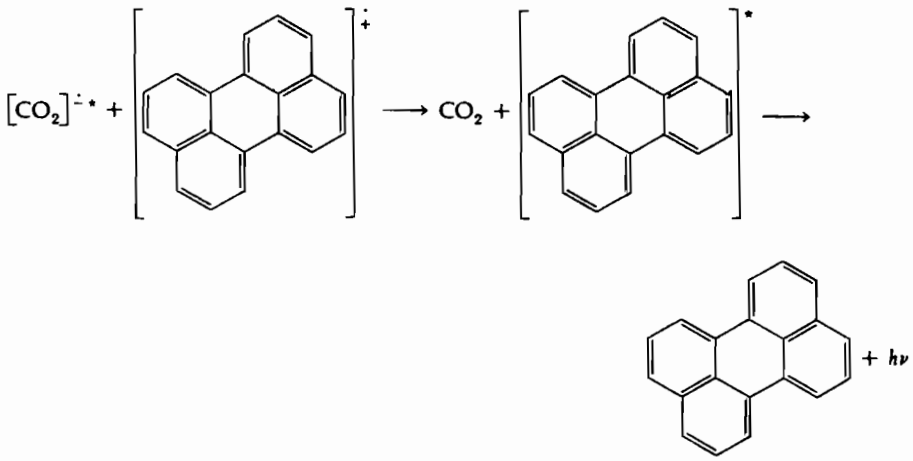


Perileno

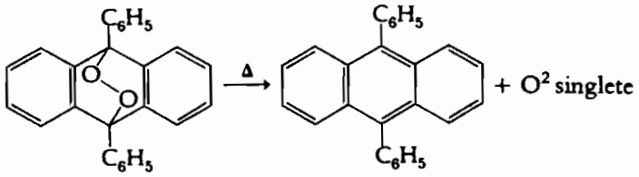
El perileno también parece actuar como catalizador para la descomposición del anión radical peróxido de diacilo. La pérdida de una molécula de dióxido de carbono origina una especie CO_2 excitada con un electrón de más.



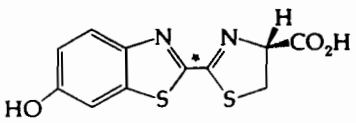
Se cree que el proceso responsable de la formación de una molécula excitada de perileno es la anulación que tiene lugar cuando se combinan el catión radical perileno y el anión radical dióxido de carbono. El perileno excitado emite luz al relajarse al estado fundamental.



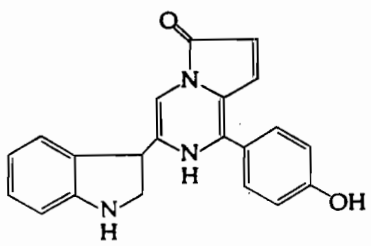
Otras reacciones quimioluminiscentes emiten luz como resultado de la formación de una molécula pequeña excitada. Los endoperóxidos, por ejemplo, se descomponen térmicamente conduciendo a *oxígeno singlete* (sec. 21-2C). La luz es emitida por agregados de oxígeno en estado excitado o mediante la transferencia de energía a otras moléculas del sistema, las cuales entonces emiten.



La quimioluminiscencia que tiene lugar en algunos organismos vivos se conoce generalmente como *bioluminiscencia*. La luz emitida por una luciérnaga es el resultado de la emisión por parte de parte de un producto excitado derivado de la luciferina. Ciertas algas marinas y peces que habitan en aguas oceánicas profundas también emiten luz por quimioluminiscencia.

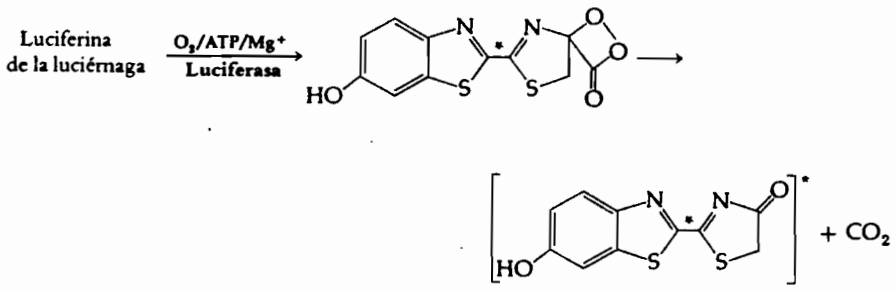


Luciferina de la luciérnaga



Luciferina del pensamiento marítimo

La bioluminiscencia de la luciferina de la luciérnaga es el sistema bioluminiscente más eficaz conocido. La enzima luciferasa cataliza la oxidación de la luciferina a una peroxilactona intermedia. La pérdida de CO_2 desde este intermedio origina un producto excitado que es la fuente de emisión de luz.



21-3 PRINCIPIOS DE ELECTROQUIMICA

La electroquímica ha permanecido principalmente, hasta hace muy poco, en el dominio de los químicos-físicos y de los analistas. Este es un hecho curioso, dado que los químicos del siglo diecinueve y de principios del siglo veinte estudiaron e incluso utilizaron la electroquímica orgánica en preparaciones industriales en pequeña escala. La electrooxidación de las sales de los ácidos carboxílicos, explorada por primera vez por Kolbe en 1849, es probablemente conocida por todos los químicos orgánicos.

Hoy en día, la electroquímica de los compuestos orgánicos está recibiendo una atención considerable, tanto desde el punto de vista teórico como práctico. Los progresos en la instrumentación y en el diseño de las células seguramente han contribuido a este renovado interés. No obstante, resulta de igual importancia el hecho de que los químicos orgánicos se hayan dado cuenta de que la electroquímica proporciona una alternativa práctica para la realización de reacciones y para el estudio de la naturaleza de los compuestos orgánicos.

A. Potencial eléctrico

La energía asequible para un proceso electroquímico se mide por el potencial de electrodo E y el voltaje V. El potencial eléctrico guarda una cierta analogía con la longitud de onda de la fotoquímica, dado que ambas determinan la energía a la que se ve sometido un sustrato. El voltaje característico de un proceso químico particular es en realidad una diferencia de potencial medida respecto a alguna referencia. La referencia es el potencial del *electrodo normal de hidrógeno* (ENH), la semirreacción electroquímica en la que un protón se reduce a hidrógeno bajo un conjunto de condiciones de referencia.

$$H^+ + e^- \rightleftharpoons \tfrac{1}{2}H_2 \qquad E^\circ = 0\,V$$

El electrodo normal de hidrógeno es poco conveniente desde un punto de vista experimental para su utilización como referencia primaria. En la investigación de laboratorio se utiliza a menudo un potencial de referencia secundario, el del *electrodo de calomelanos saturado* (ECS). Este electrodo consiste en una pasta de cloruro mercurioso en contacto con mercurio y con cloruro potásico acuoso saturado. El potencial de un electrodo de referencia de calomelanos respecto al electrodo normal de hidrógeno es de +0,241 V. La mayoría de recopilaciones de potenciales de electrodo están referidas al electrodo de referencia de calomelanos más que al electrodo normal de hidrógeno.

La ecuación de Nernst, familiar a la mayoría de químicos en sus aplicaciones a los potenciales de los metales en la serie electromotriz, predice el potencial al que las reacciones electroquímicas ocurrirán reversiblemente. Esta condición no resulta usualmente aplicable a los procesos de la electroquímica orgánica, esencialmente irreversibles.

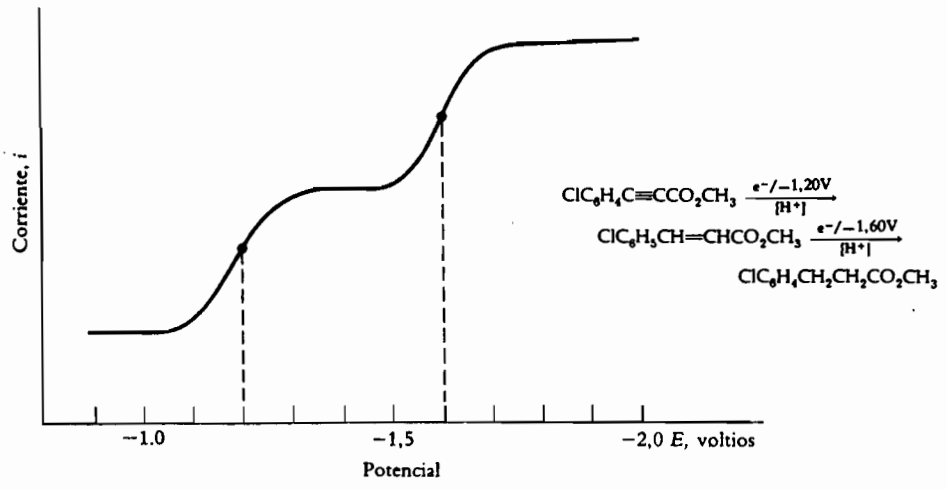
El comportamiento electroquímico de una especie puede determinarse por *voltametría*, un proceso mediante el cual se determina la relación entre potencial eléctrico y flujo de corriente. La *polarografía* es un tipo de voltametría utilizado comúnmente para tales análisis. La *voltametría cíclica* es una técnica polarográfica más sofisticada utilizada a menudo para investigar mecanismos de reacciones electroquímicas.

En la figura 21-4 se ha representado un voltamograma típico. El gráfico de corriente i frente a potencial E representa la reducción electroquímica del triple enlace del *p*-clorofenilpropiolato de metilo (*p*-clorofenilpropinoato de metilo).

El voltamograma indica dos pasos electroquímicos. El primero tiene lugar a un potencial de −1,20 V y el segundo a −1,60 V. Los potenciales representan el voltaje en las curvas del voltamograma a medio camino entre las mesetas de corriente y por esto se denominan *potenciales de semionda*.

FIGURA 21-4

Voltamograma de la reducción polarográfica del *p*-clorofenilpropiolato de metilo.



Una reacción llevada a cabo a potenciales más positivos que −1,40 V, sólo efectuará la formación del primer intermedio. Es preciso un voltaje más negativo que −1,70 V para la reducción completa. El conocimiento de las características eléctricas de un compuesto hace posible el control específico de la reacción electroquímica. El desarrollo de los modernos potenciostatos, capaces de mantener tales voltajes cuidadosamente controlados, ha sido el avance más importante de cara a la utilización práctica de los procedimientos electroquímicos.

Se conoce un gran número de potenciales de oxidación y reducción de compuestos orgánicos. Estos valores determinarán los parámetros experimentales a utilizar al desarrollar un procedimiento electroquímico. Algunos potenciales de semionda representativos se encuentran recopilados en la tabla 21-2.

B. Parámetros de célula

Se han desarrollado muchas variantes en el diseño de células electroquímicas para aplicaciones específicas. No obstante, los componentes básicos de la célula son esencialmente los mismos. Dos electrodos conectados a una fuente de voltaje se hallan sumergidos en algún tipo de medio conductor de la electricidad —el *electrólito*— en el que se disuelve el sustrato.

Un electrodo —el *cátodo*— está conectado al polo negativo de la fuente de potencia. Los iones positivos migran hacia el cátodo y son reducidos. El otro electrodo —el *ánodo*— se halla unido al polo positivo de la fuente de potencia y es el electrodo en el que ocurre la oxidación.

Los electrodos pueden estar construidos de prácticamente cualquier tipo de sustancia conductora que no experimente reacción en las condiciones del proceso electroquímico concreto. El mercurio es probablemente el material catódico más común. El platino constituye un excelente ánodo. El grafito y otras formas de carbono de elevada pureza han sido profusamente utilizados como materiales para la construcción de electrodos. Muchos procesos electroquímicos industriales utilizan electrodos de carbono y plomo o dióxido de plomo.

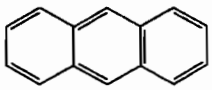
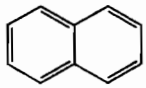
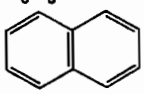
El electrodo en el que tiene lugar la reacción de interés se denomina a menudo el *electrodo de trabajo*. En el caso de un proceso de reducción, es el cátodo; mientras que el ánodo es el electrodo de trabajo en un proceso de oxidación. Es importante recordar que, aunque estemos interesados en sólo uno de los dos procesos, ambos deben tener lugar en el sistema electroquímico total.

La utilización práctica de la electroquímica implica, al menos inicialmente, una reducción o una oxidación. Para restringir la migración de la especie reaccionante desde un electrodo al otro, la célula se halla normalmente dividida. En las células electroquímicas se utilizan varios medios de división. Los más comunes son filtros de vidrio fritado y membranas permeables. Un divisor de célula debe permitir el flujo de corriente, pero impedir la mezcla de los reactivos de las secciones anódica y catódica.

La elección del medio disolvente en el que se lleva a cabo el proceso eletroquímico es de gran importancia. El criterio primario es que el medio de reacción sea un buen conductor eléctrico. La limitada asequibilidad de disolventes apropiados ha constituido una restricción al desarrollo de la electroquímica orgánica. El agua, el medio más común para sistemas inorgánicos, es generalmente un disolvente

TABLA 21-2

Potenciales de semionda de oxidación y reducción característicos.

Compuesto	Grupo reducido u oxidado	$E_{1/2}$, V (rel. ECS)	Medio
Reducción			
$C_6H_5COCH_2Br$	—Br	−0,16	$EtOH-H_2O$
CH_3COCH_2Br	—Br	−0,34	H_2O
	=O	−0,40	DMSO
CCl_4	—Cl	−0,78	Dioxano-H_2O
$C_6H_5CH{=}CHCOCH_3$	=O	−1,11	$EtOH-H_2O$
$C_6H_5CH_2Br$	—Br	−1,27	DMF
$CH_2{=}CHCH_2Br$	—Br	−1,29	Dioxano-H_2O
$(C_6H_5)_2C{=}O$	=O	−1,31	$EtOH-H_2O$
$CH_2{=}CHCOCH_3$	=O	−1,42	H_2O
$C_6H_5COCH_3$	=O	−1,49	$EtOH-H_2O$
C_6H_5I	—I	−1,62	Dioxano-H_2O
$CHCl_3$	—Cl	−1,67	Dioxano-H_2O
	Anillo	−1,94	Dioxano-H_2O
$C_6H_5C{\equiv}CC_6H_5$	C≡C	−2,19	Dioxano-H_2O
$C_6H_5CH{=}CHC_6H_5$	C=C	−2,20	Dioxano-H_2O
$CH_3CH_2CH_2CH_2Br$	—Br	−2,23	Dioxano-H_2O
CH_3COCH_3	C=O	−2,46	Dioxano-H_2O
	Anillo	−2,47	Dioxano-H_2O
Oxidación			
$C_6H_5NH_2$	Anillo	0,85	Acetonitrilo
C_6H_5OH	Anillo	1,35	Acetonitrilo
	Anillo	1,72	HOAc
$C_6H_5CH_3$	Anillo	2,29	Acetonitrilo
	Anillo	2,31	Acetonitrilo
C_6H_6	Anillo	2,39	Acetonitrilo

inadecuado para la mayoría de compuestos orgánicos. Más aún, el agua puede resultar electrolizada en las condiciones de algunas reacciones electroquímicas o puede reaccionar químicamente con los intermedios de reacción.

Los alcoholes de bajo peso molecular son buenos disolventes orgánicos y forman disoluciones conductoras cuando se les añaden sales. Los disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo y dimetilformamida, han demostrado ser medios electroquímicos excelentes. Generalmente se adiciona al disolvente un *electrólito de soporte,* tal como el cloruro de tetrametilamonio, para incrementar su conductividad eléctrica. El disolvente puede ser también un reactivo; puede ser, por ejemplo, una fuente de protones o de átomos de hidrógeno.

El criterio final en el diseño de una célula es que el conjunto de las variables —material y tamaño de los electrodos, disolvente, electrólito de soporte, divisor de célula— permitan un flujo de corriente suficiente para efectuar una electroconversión práctica en un tiempo razonable trabajando al potencial requerido. La cantidad de corriente eléctrica (*culombios, Q*) que pasa a través de la célula determina el grado de reacción electroquímica que puede tener lugar. Un *faradio* (96.500 culombios) es la cantidad de corriente requerida para transformar un mol de sustancia en un proceso monoelectrónico. La eficacia de corriente es una medida de la efectividad con que el flujo de corriente efectúa una conversión electroquímica. Es la relación (expresada como un porcentaje) entre los moles de producto formado (M), multiplicados por el número de electrones requeridos por molécula (n), y el número de faradios consumidos.

$$\text{Eficacia de corriente } \% = 100 \times \frac{nM}{Q/96.5000}$$

21-4 REACCIONES ELECTROQUIMICAS

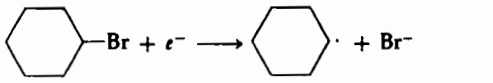
La síntesis de compuestos químicos es la aplicación última de nuevas técnicas y conocimientos. La electroquímica orgánica no es una excepción, y el interés por la síntesis electroorgánica se halla en rápida expansión. Unos pocos procesos industriales están ya en funcionamiento, mientras que muchos otros se encuentran en las fases de planta piloto y desarrollo. La electroquímica está ocupando lentamente su lugar como uno de los muchos métodos de síntesis orgánica en pequeña y gran escala.

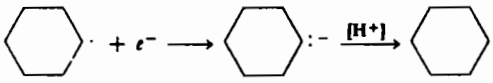
Los principales inconvenientes de la síntesis electroquímica, especialmente a escala industrial, radican en el diseño de las células, en los problemas para alcanzar una elevada eficacia de corriente y en las reacciones secundarias de los intermedios reactivos. Por otra parte, resulta muy ventajoso el control preciso del potencial de electrodo, lo que origina una elevada selectividad en la reacción. Otra característica importante de la electroquímica es que no hace falta energía térmica para superar barreras de activación para que tengan lugar las reacciones. De hecho, los procesos térmicos no deseados pueden suprimirse a menudo, sin afectar apreciablemente al mecanismo electroquímico, disminuyendo la temperatura de reacción. Algunas reacciones pueden ser electrocatalizadas como alternativa a la utilización de ciertos catalizadores químicos de elevado precio.

A. Electrorreducción

La electrorreducción de los enlaces sencillos carbono-hidrógeno sigue un orden de reactividad que refleja la fuerza de los enlaces. La reactividad es generalmente R-I > R-Br > R-Cl, siendo reducidos los halogenuros alílicos y bencílicos con más facilidad que sus análogos alifáticos (tabla 21-3). Un potencial de reducción más negativo (más catódico) es indicativo de un proceso de reducción de mayor energía.

Se cree que la reducción de los alcanos halogenados a hidrocarburos transcurre mediante dos transferencias monoelectrónicas. La primera produce un radical libre mientras se separa halogenuro. La adición de un segundo electrón conduce a un carbanión, que se protona dando el producto final.





$$Br{-}(CH_2)_5{-}Br + 4e^- + 2H^+ \longrightarrow CH_3(CH_2)_3CH_3 + 2Br^-$$

En la mayoría de halogenuros alifáticos simples, el segundo paso —la reducción del radical libre— tiene lugar a un potencial menos negativo (más anódico). La detección del radical intermedio, por consiguiente, puede no ser posible. Los halogenuros bencílicos conducen a radicales libres más estabilizados, por lo que pueden obtenerse productos dímeros.

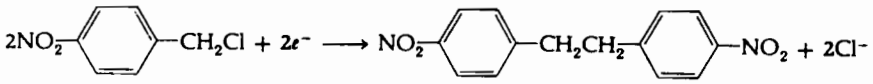
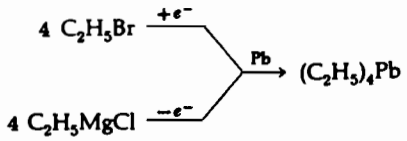


TABLA 21-3

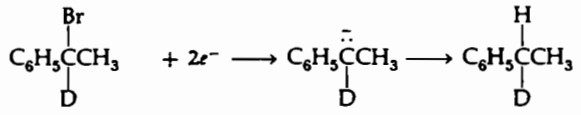
Potenciales de reducción de algunos organohalógenos.

Compuesto	$E_{1/2}$	Disolvente
$CH_3{-}I$	−1,63	75 % dioxano
$CH_3{-}Br$	−2,01	75 % dioxano
$CH_3{-}Cl$	−2,23	75 % dioxano
$CH_3CH_2{-}Br$	−2,13	DMF
$CH_2{=}CHCH_2{-}Br$	−1,29	DMF
$C_6H_5CH_2{-}Br$	−1,22	DMF
$BrCH_2{-}Br$	−1,48	75 % dioxano

La reducción del bromuro de etilo sobre un electrodo de plomo conduce a tetraetilplomo. Este producto de importancia industrial se prepara a escala comercial mediante la oxidación análoga del cloruro de etilmagnesio.

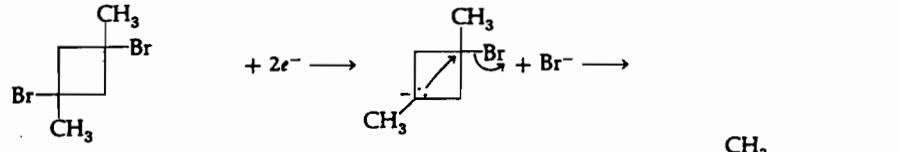


La reducción de los enlaces carbono-halógeno muestra una estereoselectividad muy baja, si bien sólo se han investigado unos pocos casos. La electrorreducción del 1-bromo-1-deuterio-1-feniletano ópticamente activo, por ejemplo, conduce a 1-deuterio-1-feniletano con escasa retención o inversión de configuración en función del disolvente. Estos resultados son similares a los observados cuando se forma un carbanión fenilalquílico por mecanismos iónicos y sugiere que también en la secuencia electroquímica está implicado un carbanión.

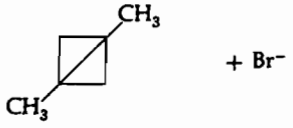


1-Bromo-1-deuterio-1-feniletano — **1-Deuterio-1-feniletano**

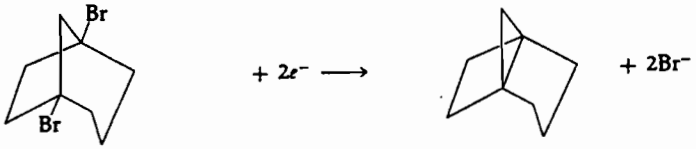
Algunos compuestos tensionados interesantes se han preparado por electrorreducción de dihalogenuros. Existen pruebas que indican que un enlace carbono-halógeno se reduce a carbanión y que un desplazamiento intramolecular S_N2 del segundo halogenuro conduce entonces al producto.



1,3-Dibromo-1,3-dimetilciclobutano

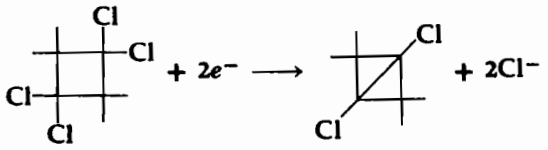


1,3-Dimetilbiciclo [1,1,0] butano

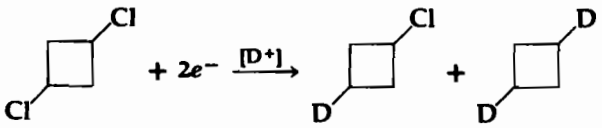


1,5-Dibromobiciclo [3,2,1]octano — **Triciclo[3,2,1,$0^{1,5}$] octano**

PROBLEMA 21-12 | **Justifique el producto formado en cada una de las siguientes reacciones electroquímicas.**

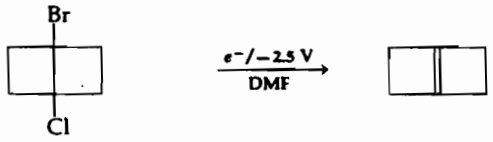
a 

b $C_6H_5C(CH_3)_2CH_2Cl + 2e^- \xrightarrow{[H^+]} C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$

c 

d $C_6H_5CH_2Br + 2e^- \xrightarrow{CO_2,\,[H^+]} C_6H_5CH_2CO_2H + C_6H_5CH_3$

Un impresionante ejemplo de la aplicación de la síntesis electroorgánica es la preparación del $\Delta^{1(4)}$-biciclo[2,2,0]hexeno. La reducción del 1-bromo-4-clorobiciclo[2,2,0]hexano se logró a −2,50 V, formándose el tensionado hidrocarburo. Si bien sólo es estable a bajas temperaturas, el producto ha sido caracterizado por análisis espectroscópico.

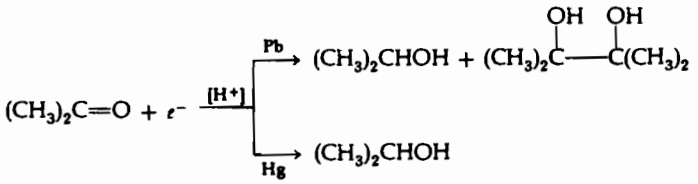


1-Bromo-4-clorobiciclo [2,2,0] hexano

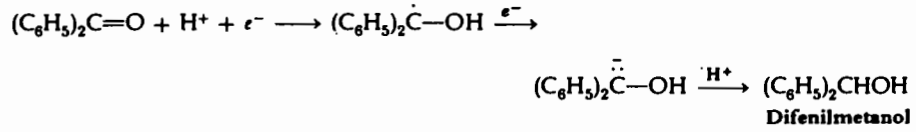
$\Delta^{1(4)}$-Biciclo[2,2,0]hexeno

PROBLEMA 21-13 **Prediga el espectro de RMN de protón del $\Delta^{1(4)}$-biciclo[2,2,0]hexano.**

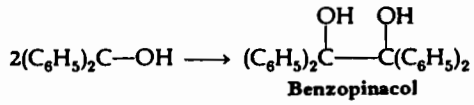
Los aldehídos y cetonas se reducen a alcoholes o a los pinacoles dímeros. La naturaleza de los productos depende muy acusadamente de las condiciones de reacción y de los materiales electródicos. La acetona, por ejemplo, conduce a una mezcla de 2-propanol y pinacol si se utiliza un cátodo de plomo, mientras que con un cátodo de mercurio sólo se forma 2-propanol.



La reducción de la benzofenona es ilustrativa de la influencia del potencial de electrodo y del pH del medio sobre la dirección de la reacción. En medio ácido, una secuencia de reducción monoelectrónica y protonación conduce a un radical libre intermedio. Una segunda reducción monoeléctrica conduce a un carbanión que, por protonación, de difenilmetanol (benzhidrol).

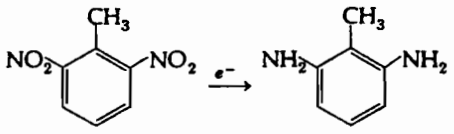


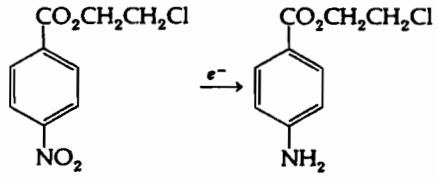
Si se controla cuidadosamente el potencial de reducción, de manera que sólo ocurra la primera transferencia electrónica, el radical libre tiene una vida media suficientemente larga para dimerizarse con un segundo radical, obteniéndose benzopinacol como único producto.



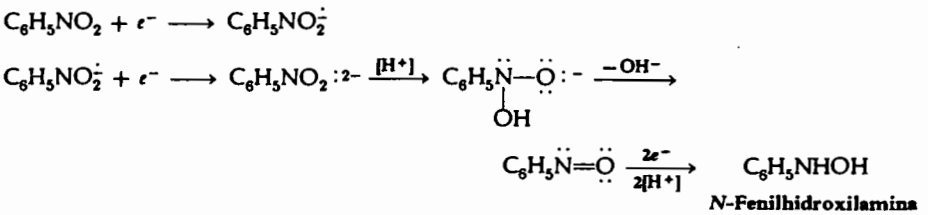
Benzopinacol

La electrorreducción de los nitroderivados conduce a una variedad de productos. La formación de anilinas a partir de compuestos nitroaromáticos es de particular interés. La selectividad de los procesos electroquímicos permite a menudo la reducción del grupo nitro en presencia de otro grupo potencialmente reducible.





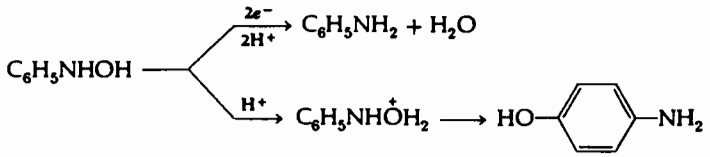
La reacción del nitrobenceno en medio aprótico a potencial controlado produce un anión radical intermedio detectable espectroscópicamente. La adición de un segundo electrón forma el correspondiente dianión que, mediante una rápida serie de pasos químicos y electroquímicos, conduce a *N*-fenilhidroxilamina. La segunda secuencia es tan rápida que un voltamograma muestra una onda de un electrón seguida de una onda de tres electrones.



N-Fenilhidroxilamina

PROBLEMA 21-14 **La electrorreducción de nitrobenceno a *N*-fenilhidroxilamina en un disolvente aprótico implica una serie de cuatro transferencias monoelectrónicas entremezcladas con pasos químicos. Proponga una secuencia para el proceso.**

En solución débilmente ácida, la *N*-fenilhidroxilamina resulta a su vez reducida hasta anilina. No obstante, si la reacción se lleva a cabo en medio fuertemente ácido o a temperatura elevada, tiene lugar una transposición obteniéndose *p*-aminofenol. Esta última secuencia es la base de un nuevo proceso industrial.



***p*-Aminofenol**

PROBLEMA 21-15 **Cuando se electrorreduce ciclohexanona en un medio de metilamina anhidra conteniendo cloruro de litio, el producto principal es *N*-metilciclohexilamina acompañada de aproximadamente un 10 por 100 de ciclohexanol. Justifique la formación del producto amínico.**

B. Electrorreducción de compuestos conjugados

La electrorreducción de un doble enlace conjugado con otro grupo funcional conduce generalmente a un dímero en el que el doble enlace ha sido reducido. La *hidrodimerización* del acrilonitrilo (propenonitrilo) se ha desarrollado en un importante proceso industrial para la preparación del adiponitrilo (1,6-hexanodinitrilo), un precursor clave del ácido adípico y de la hexametilendiamina requeridos en la síntesis del nilón-66 (sec. 20-3C).

$$2CH_2{=}CHCN \xrightarrow{e^-/H_2O} NCCH_2CH_2CH_2CH_2CN$$

Acrilonitrilo **Adiponitrilo**

La reacción del acrilonitrilo ha sido estudiada extensamente y se cree que implica la adición del anión radical intermedio a una segunda molécula de alqueno. La reducción posterior y protonación por el agua conduce al producto dímero.

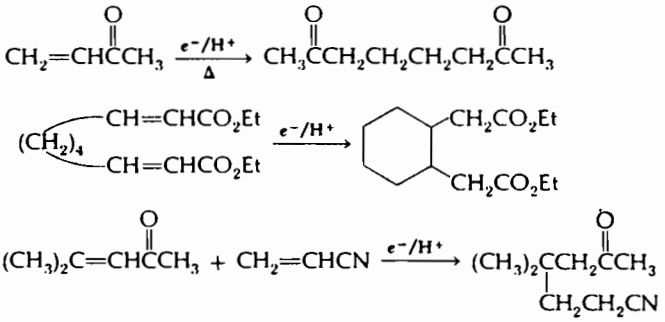
$$CH_2{=}CHCN + e^- \longrightarrow :\bar{C}H_2{-}\dot{C}HCN$$

$$CH_2{=}CHCN + :\bar{C}H_2{-}\dot{C}HCN \longrightarrow NC\bar{\dot{C}}HCH_2CH_2\dot{C}HCN \xrightarrow{e^-}$$

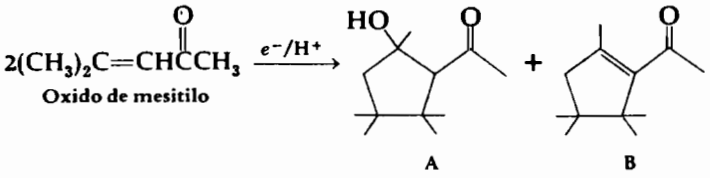
$$NC\bar{\dot{C}}HCH_2CH_2\bar{\dot{C}}HCN \xrightarrow{H_2O} NCCH_2CH_2CH_2CH_2CN$$

Los rendimientos de esta reacción dependen de un cuidadoso balance entre la interacción de dos moléculas de acrilonitrilo y el agua. La utilización de disoluciones acuosas salinas concentradas (*hidrótropos*) como medio de reacción ha sido especialmente útil. Las disoluciones salinas concentradas son disolventes relativamente buenos para las moléculas orgánicas. Permiten una concentración de alqueno suficientemente alta para que el anión radical se adicione a una molécula de alqueno antes que reducirse de hidrocarburo saturado. La naturaleza fuertemente estructurada del disolvente restringe la asequibilidad de moléculas de agua y la protonación no ocurre hasta que se forma el dianión dímero.

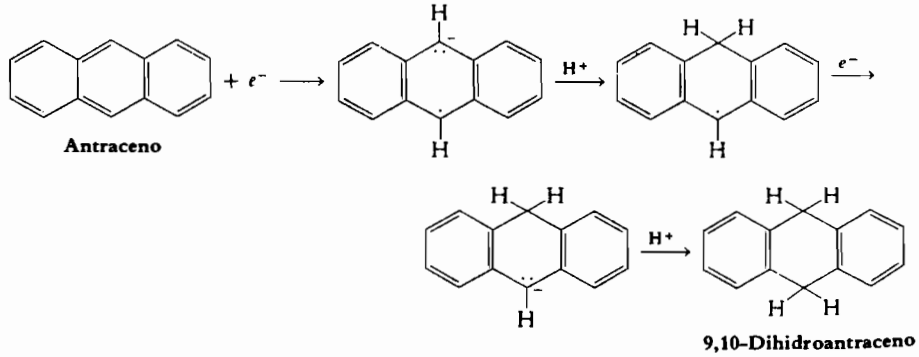
El paso de dimerización se parece a una adición de Michael (sec. 12-1). No es, pues, sorprendente encontrar que los dobles enlaces conjugados con grupos atrayentes de electrones (es decir, buenos aceptores de Michael) experimenten hidrodimerización. La posibilidad de formación de dímeros mixtos ha ampliado la utilidad sintética de la reacción. Se obtienen buenos rendimientos cuando el alqueno que es más difícil de reducir (el que tiene un potencial de reducción más negativo) es el mejor aceptor de Michael.



PROBLEMA 21-16 **La electrorreducción del óxido de mesitilo (4-metil-3-penten-2-ona) en ácido acuoso conduce a una mezcla de A y B. Proponga un mecanismo para la reacción.**



Los compuestos aromáticos ofrecen muchas posibilidades de reducción electroquímica. El naftaleno y el antraceno, por ejemplo, conducen a sus dihidro derivados cuando se reducen en medios próticos. La pérdida de estabilidad aromática es mínima, dado que permanecen uno o dos anillos aromáticos aislados. Los voltamogramas de estos procesos muestran una onda de dos electrones, lo que indica que la adición del segundo electrón es más fácil (ocurre a un potencial menos negativo) que la del primero.

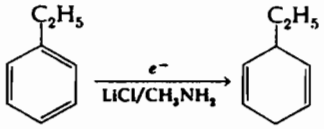


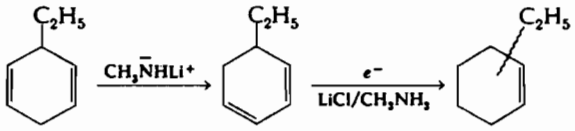
PROBLEMA 21-17

a Sugiera una secuencia para la electrorreducción del naftaleno a 1,4-dihidronaftaleno en medio ácido.

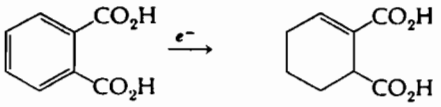
b Cuando se lleva a cabo la misma reducción en medio aprótico, el voltamograma muestra dos ondas monoelectrónicas. Compare este resultado con la observación de una única onda de dos electrones en medio ácido.

El benceno es muy difícil de reducir directamente, si bien ya hemos visto que las reducciones con metales en disolución (sec. 18-3*E*) pueden conducir a dihidro- y tetrahidrobencenos. Puede conseguirse una reducción electroquímica análoga utilizando disolventes tipo amina con cloruro de litio como electrólito de soporte. Cuando se hace pasar corriente a través de la célula se desarrolla un intenso color azul, que ha sido atribuido a la presencia de electrones solvatados. Inicialmente se forma el dihidrobenceno no conjugado, que puede aislarse si se evita su isomerización al dieno conjugado. Cuando tiene lugar la isomerización, el dieno resultante es reducido a su vez a tetrahidrobenceno. Puede usarse el diseño de célula para dirigir la reacción hacia uno u otro producto.

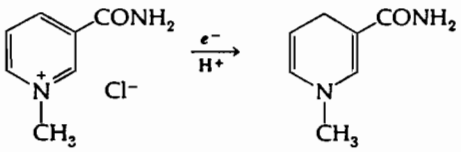




Los bencenos sustituidos con grupos atrayentes de electrones pueden reducirse electroquímicamente, al igual que los compuestos heterocíclicos aromáticos.

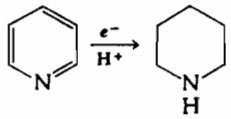


Acido ftálico — **Acido ciclohexeno-2,3-dicarboxílico**



Cloruro de *N*-metilnicotinamida — ***N*-Metildihidronicotinamida**

Un método industrial para la preparación de piperidina consiste en la electrorreducción de piridina.

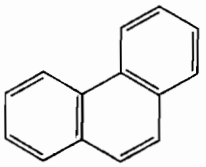


Piridina — **Piperidina**

PROBLEMA 21-18 **Prediga el principal producto de reducción electroquímica en cada uno de los casos siguientes:**

a $CH_3CH{=}CHCO_2Et \xrightarrow[H_2O]{e^-}$

b $C_6H_5CH(CH_3)_2 \xrightarrow[CH_3NH_2/LiCl/CH_3\overline{N}HLi^+]{e^-}$

c  $\xrightarrow[[H^+]]{e^-}$

d $EtO_2CCH{=}CHCO_2Et + CH_2{=}CHCN \xrightarrow[H_2O]{-1{,}4\ V}$

C. Electrooxidación

La oxidación de Kolbe de las sales de ácidos carboxílicos es probablemente la reacción electroquímica más antigua y más intensamente estudiada. Se lleva a cabo normalmente utilizando como disolvente metanol o DMF y un ánodo de platino. La eliminación de un electrón del anión carboxilato conduce a radicales libres aciloxilo. La pérdida de dióxido de carbono conduce a radicales alquilo que, entonces, dimerizan.

$$CH_3CH_2CH_2CO_2^- \xrightarrow{-e^-} CH_3CH_2CH_2CO_2\cdot \xrightarrow{-CO_2} CH_3CH_2CH_2\cdot$$

$$2CH_3CH_2CH_2\cdot \longrightarrow CH_3(CH_2)_4CH_3$$

$$2NCC(CH_3)_2CH_2CH_2CO_2^- \xrightarrow{-e^-} NCC(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2CN + 2CO_2$$

$$2C_2H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4CO_2^- \xrightarrow{-e^-} C_2H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_8\overset{O}{\overset{\|}{C}}C_2H_5 + 2CO_2$$

La reacción de Kolbe se utiliza principalmente para la preparación de dímeros simétricos. Las reacciones de Kolbe cruzadas que implican dos carboxilatos diferentes pueden tener utilidad sintética en algunos casos. La sustitución de un grupo carboxilato por metilo, por ejemplo, transcurre eficazmente mediante la electrooxidación de la sal del ácido carboxílico en presencia de acetato sódico. La utilización de un gran exceso de acetato, muy barato, minimiza la autodimerización del reactivo principal.

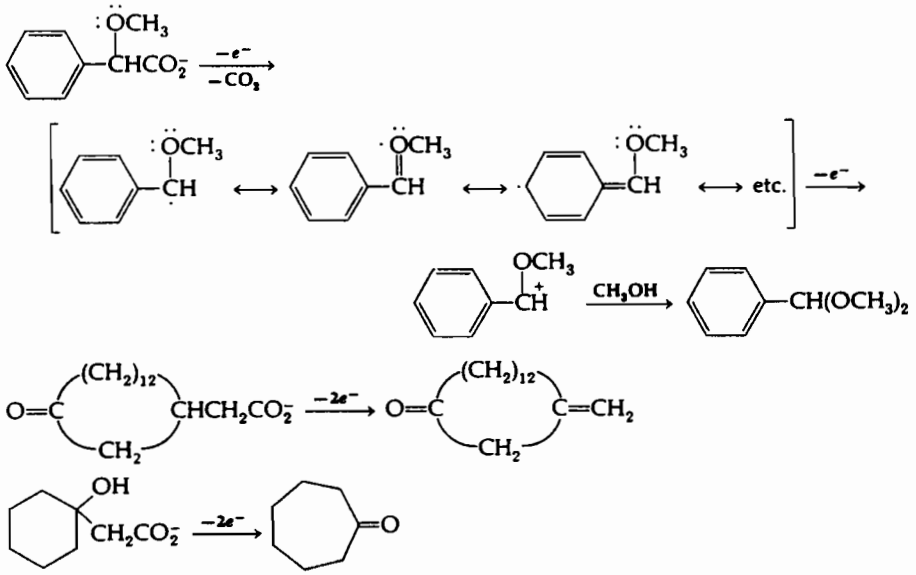
$$(C_6H_5)_2CHCH_2CO_2^- + CH_3CO_2^- \xrightarrow[NaOAc/HOAc]{-e^-} (C_6H_5)_2CHCH_2CH_3 + \text{dímeros simétricos}$$

$$CH_3(CH_2)_6CO_2^- + {}^-O_2CCH_2CH(CH_3)CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{-e^-}$$

$$CH_3(CH_2)_7CH(CH_3)CH_2CO_2CH_3 + \text{dímeros simétricos}$$

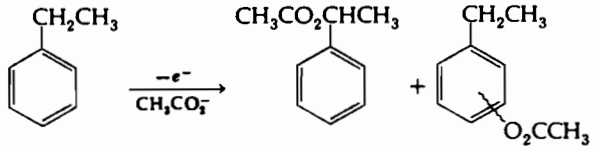
La oxidación de un grupo carboxilato puede conducir también a productos típicos de un intermedio carbocatiónico. Si el radical libre formado por descarboxilación es electrooxidado antes de que tenga lugar la dimerización, se forma un

catión y pueden obtenerse productos de sustitución, eliminación y transposición. La formación del carbocatión se halla favorecida cuando un grupo dador de electrones está situado sobre el carbono radicalario.

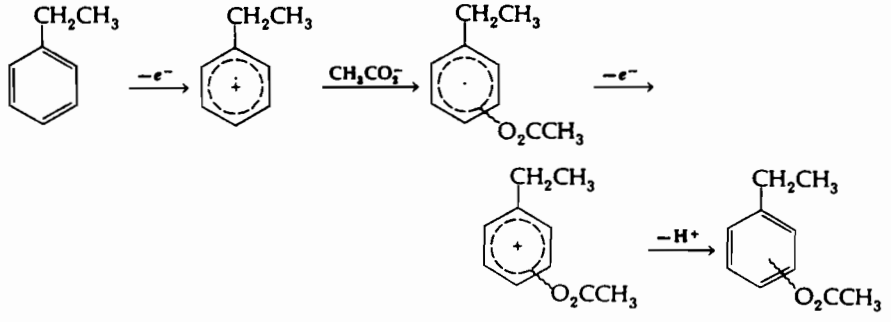


PROBLEMA 21-19 **Sugiera un mecanismo para la formación de cicloheptanona en la anterior secuencia de reacciones.**

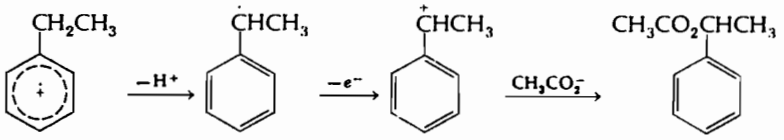
La oxidación de compuestos aromáticos es una técnica que puede resultar de utilidad para efectuar adiciones o sustituciones en la cadena lateral del anillo aromático. El etilbenceno, por ejemplo, conduce tanto a acetato de 1-feniletilo como a los acetatos de etilfenilo.



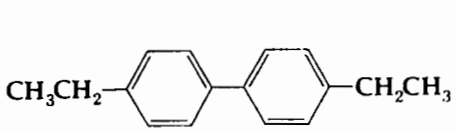
La eliminación de un electrón del anillo aromático conduce a un catión radical. Si se halla presente acetato en exceso, tiene lugar una sustitución nucleófila aromática.



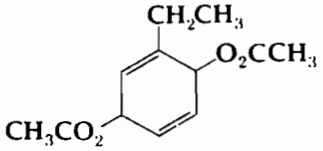
Si la concentración de nucleófilo es baja, el catión radical no resulta captado, sino que se convierte en un radical libre bencílico, más estable, mediante la pérdida de un protón. La oxidación a catión bencilo conduce luego a sustitución en la cadena lateral.



PROBLEMA 21-20 **En la relación anódica del etilbenceno con el ion acetato se aíslan dos productos adicionales (A y B). Sugiera un esquema para su formación.**

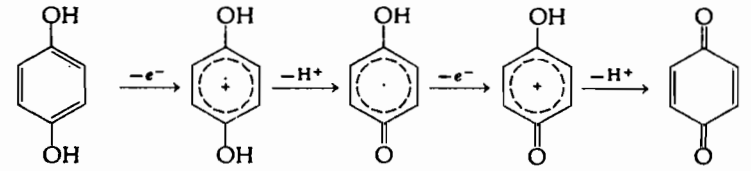


A



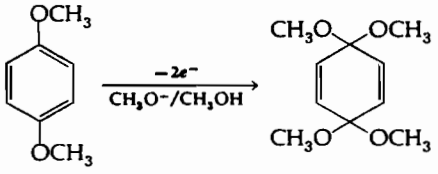
B

Los compuestos fenólicos conducen a cationes radicales estabilizados por el átomo de oxígeno. Los productos son quinonas y sus análogos.



Hidroquinona ***p*-Quinona**

Una aplicación interesante de esta oxidación electroquímica es la conversión del éter dimetílico de la hidroquinona en el dicetal de la quinona.



21-5 RESUMEN

La excitación de moléculas requerida para iniciar las reacciones químicas puede conseguirse mediante métodos fotoquímicos o electroquímicos. Estas técnicas son generalmente más específicas que los procesos térmicos y permiten a menudo la activación de un tipo de compuesto en presencia de otro.

La fotoquímica requiere una molécula capaz de absorber energía radiante, generalmente a partir de luz ultravioleta. La activación de un cromóforo así es el resultado de la excitación de un electrón enlazante o no enlazante hacia un orbital molecular antienlazante. Las reglas de la mecánica cuántica predicen qué transiciones electrónicas son favorables. Varios procesos de relajación radiantes y no radiantes permiten a las moléculas excitadas retornar a sus configuraciones de estado fundamental. Cuando estos procesos implican ruptura o formación de enlaces, tiene lugar la fotoquímica.

Muchas reacciones químicas resultantes de la fotoactivación se parecen a los procesos por radicales libres. La fotorreducción de grupos carbonilo conduce a alcoholes, así como a los pinacoles dímeros relacionados. Muchas reacciones fotoquímicas implican la abstracción intra- o intermolecular de un átomo de hidrógeno. Las fototransposiciones transcurren en la forma típica de las transposiciones de radicales libres.

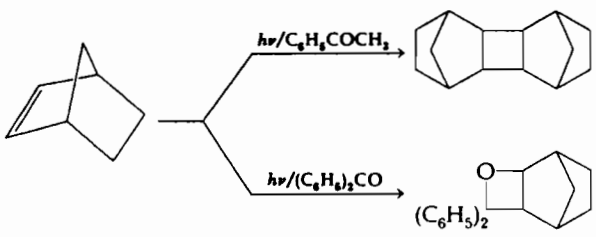
Algunas fotorreacciones de compuestos conjugados son procesos pericíclicos concertados. Las reglas de la simetría orbital pueden utilizarse para predecir el curso de las transformaciones. La diferencia respecto a las reacciones térmicas radica en que las consideraciones de simetría deben incluir orbitales moleculares del estado excitado.

Los procesos electroquímicos implican la adición o eliminación de electrones a moléculas o iones contenidos en una célula electroquímica. La adición de electrones (reducción) tiene lugar en el cátodo, mientras que la eliminación de electrones (oxidación) tiene lugar en el ánodo. Los potenciales característicos a los que son activados los diferentes enlaces permiten controlar qué moléculas pueden iniciar la reacción.

Las velocidades relativas con que tienen lugar los procesos de electrodo y los procesos químicos asociados gobiernan en definitiva el mecanismo electroquímico. La transferencia de un solo electrón en cada paso puede originar reacciones parecidas a los procesos por radicales libres. Las transferencias rápidas de dos electrones conducen generalmente a reacciones iónicas. Las electrorreducciones y electrooxidaciones encuentran aplicaciones crecientes en la síntesis orgánica industrial y de laboratorio.

21-6 PROBLEMAS SUPLEMENTARIOS

21-21 El norborneno y la acetofenona tienen energías de excitación a triplete de ≈74 kcal/mol (309 kJ/mol), mientras que la benzofenona la tiene de ≈69 kcal/mol (288 kJ/mol). Utilice estos datos para explicar el curso de las siguientes reacciones del norborneno.



21-22 Cuando se irradia la 2-propanona en fase vapor junto con vapor de yodo, se recupera muy poco monóxido de carbono o etano. Sugiera qué productos se forman en realidad e indique un mecanismo para el proceso.

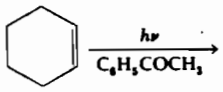
21-23 Comente las siguientes observaciones:

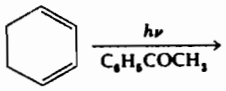
a Cuando se irradia el 1,3-butadieno con luz visible (400 nm), no tiene lugar reacción en grado significativo.

b Cuando se utiliza luz UV con longitud de onda menor que 250 nm, el ciclobuteno es el principal producto.

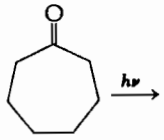
c Cuando se utiliza luz visible, en presencia de benzofenona, tiene lugar reacción formándose *cis*-1,2-divinilciclobutano (16 %), *trans*-1,2-divinilciclobutano (80 %) y 4-vinilciclohexeno (4 %).

21-24 Prediga los principales productos a esperar de cada una de las siguientes reacciones:

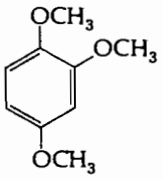
a 

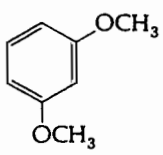
b 

c $EtO_2CCH{=}CHCO_2Et + CH_2{=}CHCOCH_3 \xrightarrow[\text{Disolvente hidrótropo}]{2e^-/2H^+}$

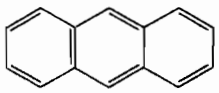
d 

e $(C_6H_5CO_2)_2 \xrightarrow{h\nu}$

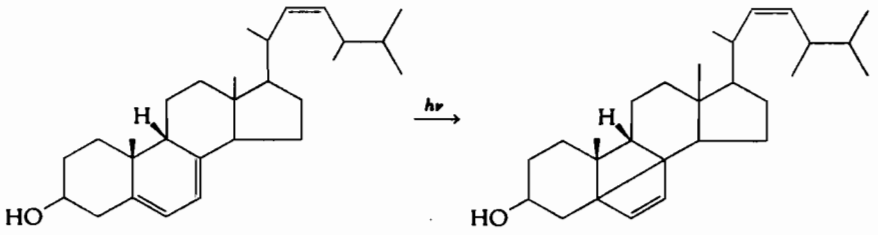
f 

o 

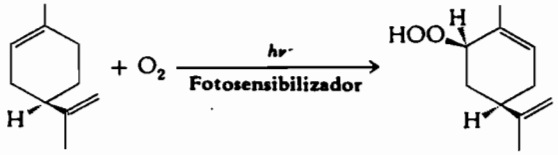
+ $NaOCH_3$ (exceso) $\xrightarrow[NaOCH_3/CH_3OH]{-e^-}$

g  + $O_2 \xrightarrow[\text{Azul de metileno}]{h\nu}$

21-25 El epímero del ergosterol que difiere en la configuración del átomo de carbono número nueve experimenta la fototransposición pericíclica que se muestra a continuación. Analice la reacción mediante un método de simetría orbital.



21-26 Cuando se irradia el limoneno (**A**), un terpeno ópticamente activo, en presencia de oxígeno y de un fotosensibilizador triplete, se obtiene **B** ópticamente activo. Muestre de qué manera el proceso es consistente con una reacción por oxígeno singlete más que con una formación del hidroperóxido por radicales libres mediante oxígeno en estado fundamental.



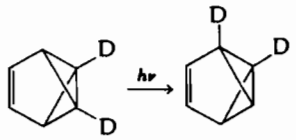
A B

21-27 ¿Qué rendimiento cuántico máximo se predice para la formación del bibencilo o del bencil difenil carbinol en la fotorreducción de la benzofenona en tolueno (sec. 21-2*A*)?

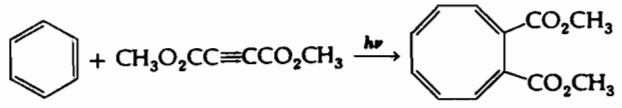
21-28 La irradiación de la acetona en presencia de 2-propanol conduce a pinacol (2,3-dimetil-2,3-butanodiol). Un análisis inicial del proceso podría llevar a sugerir que la dimerización de dos cetonilos de la acetona formados inicialmente originaría este producto con un rendimiento cuántico para la desaparición de la acetona que tendería a 2. No obstante, el rendimiento cuántico máximo es solamente de 1. Además, puede demostrarse que la reacción de dos cetonilos de la acetona conduce en realidad aproximadamente a un 50 por 100 de pinacol y un 50 por 100 de acetona en las condiciones del proceso. Sugiera un mecanismo consistente con el rendimiento cuántico de 1 para la desaparición de la acetona.

21-29 Sugiera un mecanismo para cada una de las siguientes reacciones.

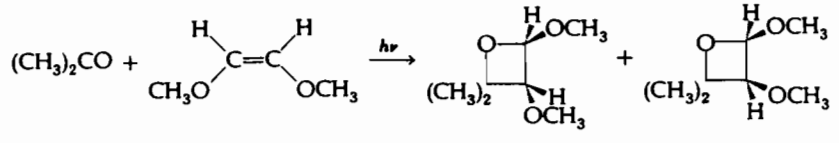
a

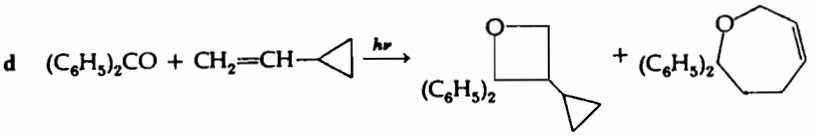


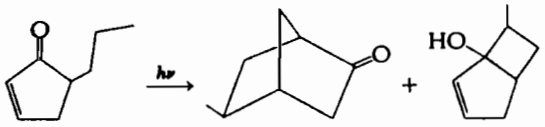
b



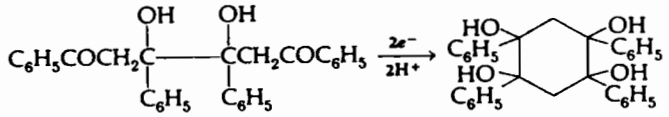
c

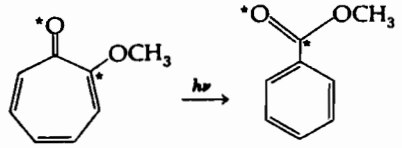


d 

e 

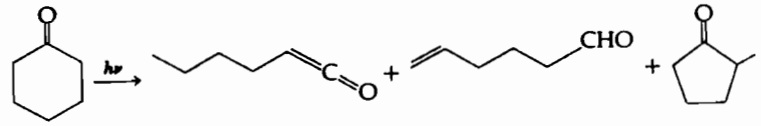
f CH_3CHO or $CH_3CH(OH)COCH_3$ $\xrightarrow{h\nu}$ $CH_3CH(OH)COCH_3 + CH_3CHO + CH_3CH_2OH + CH_3COCOCH_3$

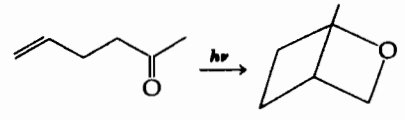
g 

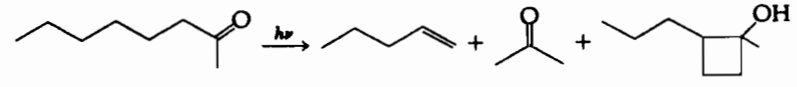
h 

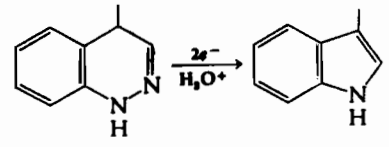
(* indica átomos marcados)

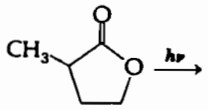
i $C_6H_5C(CH_3)_2CH_2Cl \xrightarrow[2H^+]{2e^-} C_6H_5CH_2CH(CH_3)_2$

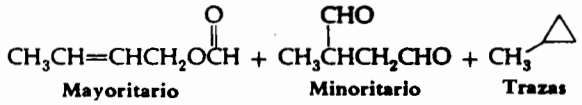
j 

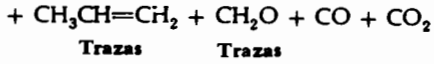
k 

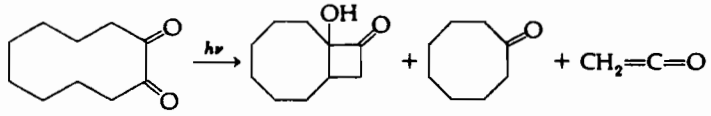
l 

m 

n 





o 

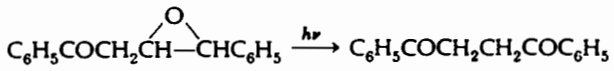
p 

TABLA PERIODICA

PERIODOS	GRUPOS							
	IA	IIA	IIIB	IVB	VB	VIB	VIIB	VIII
1	1.0079 H 1							
2	6.941 Li 3	9.012 Be 4						
3	22.9898 Na 11	24.305 Mg 12						
			ELEMENTOS DE TRANSICION					
4	39.102 K 19	40.08 Ca 20	44.956 Sc 21	47.90 Ti 22	50.941 V 23	51.996 Cr 24	54.938 Mn 25	55.847 Fe 26	58.933 Co 27
5	85.468 Rb 37	87.62 Sr 38	88.906 Y 39	91.22 Zr 40	92.9064 Nb 41	95.94 Mo 42	98.906 Tc 43	101.07 Ru 44	102.906 Rh 45
6	132.905 Cs 55	137.34 Ba 56	138.906 *La 57	178.49 Hf 72	180.948 Ta 73	183.85 W 74	186.2 Re 75	190.2 Os 76	192.22 Ir 77
7	(223) Fr 87	226.025 Ra 88	(227) **Ac 89	[(261) Rf 104]	[(260) Ha 105]	[(263) 106]			

*Lantánidos	140.12 Ce 58	140.908 Pr 59	144.24 Nd 60	(147) Pm 61	150.4 Sm 62	151.96 Eu 63
**Actínidos	232.038 Th 90	231.031 Pa 91	238.029 U 92	237.048 Np 93	(244) Pu 94	(243) Am 95

)E LOS ELEMENTOS

	IB	IIB	IIIA	IVA	VA	VIA	VIIA	0
								4.0026 He 2
			10.81 B 5	12.011 C 6	14.0067 N 7	15.9999 O 8	18.9984 F 9	20.179 Ne 10
			26.9815 Al 13	28.086 Si 14	30.9738 P 15	32.06 S 16	36.453 Cl 17	39.948 Ar 18
58.71 Ni 28	63.546 Cu 29	65.38 Zn 30	69.72 Ga 31	72.59 Ge 32	74.922 As 33	78.96 Se 34	79.9045 Br 35	83.80 Kr 36
106.4 Pd 46	107.868 Ag 47	112.40 Cd 48	114.82 In 49	118.69 Sn 50	121.75 Sb 51	127.60 Te 52	126.904 I 53	131.30 Xe 54
195.09 Pt 78	196.9665 Au 79	200.59 Hg 80	204.37 Tl 81	207.2 Pb 82	208.981 Bi 83	(210) Po 84	(210) At 85	(222) Rn 86
157.25 Gd 64	158.925 Tb 65	162.60 Dy 66	164.930 Ho 67	167.26 Er 68	168.934 Tm 69	173.04 Yb 70	174.97 Lu 71	
(247) Cm 96	(247) Bk 97	(251) Cf 98	(254) Es 99	(257) Fm 100	(256) Md 101	(255) No 102	(257) Lr 103	

INDICE

Absorción de radiación electromagnética, 168-171, 1013-1014
Aceite de Aleuriles, 928
Aceite de cacahuete, ácidos grasos, 869
Aceite de linaza, ácidos grasos, 869
Aceite de maíz, ácidos grasos, 869
Aceite de oliva, ácidos grasos, 869
Aceite de soja, ácidos grasos, 869
Aceites esenciales (*ver* Terpenos)
Aceites vegetales, 863
Aceptores de electrones: grupos, 220
  efecto sobre la adición electrófila, 528
  efecto sobre la estabilidad del anión, 219
  sustituyentes, en la sustitución aromática, 641
Acetaldehído (*ver* Etanal)
Acetaldehído, cianhidrina (*ver* 2-Hidroxipropanonitrilo)
Acetales:
  a partir de alcoholes y dihidropirano, 546
  formación, 265-266
  como grupos protectores, 430, 750
  mecanismo de formación, 265
Acetamida (*ver* Etanamida)
2-Acetamido-2-desoxi-D-glucosa, 803
Acetamilidas, cloración distribución de isómeros, 648
Acetato amónico, 345
Acetato de 2-bromociclohexilo, 466
Acetato de butilo (*ver* Etanoato de butilo)
Acetato de etilo (*ver* Etanoato de etilo)
Acetato de (*R*)-2-fenil-1-metiletilo, 396
Acetato de isopropenilo, 337
Acetato de metilo (*ver* Etanoato de metilo)
Acetato potásico, 396
  reacción con halogenoalcanos, 432
Acetato de 10-propil-(*E*)-5,9-tricadienilo, 894
Acetato de *Z*-11-tetradecenilo, 894
Acetato de vinilo, 561
  en fibras acrílicas, 1008
  polimerización, 993
Acetil coenzima A:
  como agente de transferencia de grupos acetilo, 344
  en biosíntesis:
    de ácidos grasos, 366-367, 383-384, 871
    de esteroides, 366-367
    de terpenos, 366-367, 572-573
  en el ciclo de Krebs, 815-817
  en procesos metabólicos, 815
4-Acetil-5-oxohexanonitrilo, 589
2-Acetilciclohexanona:
  ruptura, 369
Acetilcolina, 376, 440
Acetilcolinesterasa, 376
Acetileno (*ver* Etino)
Acetilenos (*ver* Alquinos)
2-Acetilhexanoato de etilo, 445
  hidrólisis y descarboxilación, 446
2-Acetilpirrol, 713
2-Acetiltiofeno, 713
Acetiluro de cobre (I), 454
Acetiluro sódico, 454
Acetiluros de plata, 454
Acetoacetato de etilo (*ver* 3-Oxobutanoato de etilo)
Acetoacetil ACP en la biosíntesis de ácidos grasos, 871
Acetoacetil coenzima A, 366
Acetofenona, 305, 543
  constantes físicas, 60
  formación de acilación, 665
Acetofenona:
  como fotosensibilizador, 978-979
  en la preparación de indoles, 708
  reacción de haloformo, 692
  reacción con peroxiácidos, 953
  reducción de Clemmensen, 671
Acetofenona, fenilhidrazona, 305
Acetofenona, oxima, transposición, 951
Acetona (*ver* 2-Propanona)
Acetonitrilo (*ver* Etanonitrilo)
Acidez, 208, 216-217 (tabla), 211-213
  de los ácidos benzoico y fenilacético, 649-651
  de los ácidos conjugados de grupos salientes (tabla), 400
  de ácidos dicarboxílicos, 219-222
  de ácidos orgánicos (tabla), 211-213
  de aminoácidos, 826-830
  de compuestos de metilenos activos (tabla), 444
  de compuestos 1,3-dicarbonílicos, 447
  de disoluciones acuosas, 209-210
  escala, 209
Acido acético (*ver* Acido etanoico)
Acido acetilendicarboxílico (*ver* Acido butinodioico)
Acido *Z*-aconítico, hidratación, 492
Acido acrílico (*ver* Acido propenoico)
Acido 5'-adenílico, 808
Acido adípico (*ver* Acido hexanodioico)
Acido *p*-aminobencenosulfónico, diazoación y copulación, 662
Acido γ-aminobutírico, 827
Acido 3-amino-5-heptanoico, 62
Acido 6-aminohexanoico, 338, 992
Acido 2-aminopentanodioico, 303
Acido 2-aminopentanoico, 62
Acido 4-aminopentanoico, 345
Acido 2-aminopropanoico (alanina), 303
  preparación a partir del ácido 2-bromopropanoico, 438
Acido antranílico (*ver* Acido *o*-aminobenzoico)
Acido araquidónico (*ver también* Acido 5,8,11,14-eicosatetranoico), 886
Acido aspártico, *N*-carboxianhídrido, 845
Acido 1,3-bencenodicarboxílico, 690
Acido 1,2-bencenodicarboxílico (ácido ftálico), 690
  constantes físicas, 63
Acido 1,4-bencenodicarboxílico, 690
Acido 1,3-bencenodisulfónico, reacción con hidróxido sódico, 681
Acido 4-(2-Dodecil) bencenosulfónico, 658
Acido bencenosulfónico, reacción con pentacloruro de fósforo, 373
Acido 3-bencil-3-metilpentanoico, 340
Acido 2-bencilhexanodioico, 368
Acido benclico (*ver* Acido 1,1-difenil-1-hidroxietanoico)
Acido benzoico, 5, 61
  constantes físicas, 63
  mecanismos de la esterificación, 334
  nitración, 653-654
  producto de la reacción de Cannizaro, 275
  reacción con:
    anhídrido etanoico, 330-331
    diazometano, 432-433
    organolitio, 358
  reducción con sodio, 694
  sustitución, acidez, 649-651
  taliación, 662
Acido benzoilhidroxámico, transposición, 951
Acido bromhídrico en la ruptura de éteres, 429-430
Acido 2-bromo-3-fenilpropenoico, 503
Acido bromoetanoico, esterificación, 333
Acido 2-bromoetilsulfónico, 372
Acido-2-bromopropanoico, reacción con amoniaco, 438
Acido butanodioico (ácido succínico):
  constantes físicas, 63
  pK_a, 221
Acido butanoico:
  constantes físicas, 63
  reacción con cloruro de tionilo, 328
Acido 4-(1-naftil) butanoico, 696
Acido *E*-butenodioico (ácido fumárico):
  fotoisomerización al isómero *Z*, 1027
  pK_a, 221
Acido *E*-butenodioico (ácido fumárico), 99
  adición de bromo, 532
  isomerización y deshidratación, 99
Acido *Z*-Butenodioico (ácido maleico), 99
  deshidratación al anhídrido, 99, 330-331
  pK_a, 221
  reducción con diimida, 557
Acido butírico (*ver* Acido butanoico)
Acido α-cetoglutárico, 303
Acido 2-ciano-2-ciclohexiletanoico, 370
Acido ciclobutanocarboxílico, síntesis, 446
Acido ciclopropanol-1,2-dicarboxílico, estereoisómeros, 129-130
Acido cítrico, 365
  deshidratación, 492
Acido cítrico, ciclo (*ver* Ciclo de Krebs)
Acido cloroacético (*ver* Acido cloroetanoico)
Acido *p*-clorobenzoico, reducción con diborano, 353
Acido 2-clorobutanoico, acidez, 218-219
Acido 4-clorobutanoico, acidez, 218-219
Acido cloroetanoico, acidez, 218-219
Acido 3-clorohexanoico, 62
Acido *m*-cloroperbenzoico, reacción con alquenos, 550
Acido cólico, 882
Acido conjugado, 208
Acido crómico:
  oxidación de alcoholes, mecanismo, 505
  reacción con etanol, 25-26
Acido decanoico, constantes físicas, 63
Acido desoxicólico, 882
Acido desoxirribonucleico (ADN), 2, 767, 859
  elucidación de la doble hélice, 858
  emparejamiento de bases, 859
  interacciones por enlaces de hidrógeno entre cadenas, 859
  proporciones de las bases, 858
  replicación, 859-860
  secuencia de bases nucleósicos como código genético, 861-862
  uniones entre nucleótidos, 859
Acido *meso*-2,3-dibromobutanodioico, 532
Acido 2,3-dibromo-3-fenilpropanoico, deshidrohalogenación, 503
Acido *meso*-2,3-dideuteriobutadienoico, 558
Acido difenilhidroxietanoico (ácido benclico), 963
Acido difosfórico, 374
Acido 1,4-dihidroxibenzoico, 695
Acido (+)-2,3-dihidroxibutanodioico, 126, 128-129
Acido 2,3-dihidroxibutanodioico (ácido tartárico), estereoisómeros, 128

Acido (−)-2,3-dihidroxibutanodioico, 129
Acido (+), (−)-2,3-dihidroxibutanodioico, resolución, 128
Acido *meso*-2,3-dihidroxibutanodioico, 129
Acido 9,10-dihidroxioctadecanoico, ruptura oxidativa, 507
Acido *eritro*-9,10-dihidroxioctadecanoico, 551
Acido 5,5-dimetil-3-oxohexanoico, 62
Acido 2,2-dimetilpropanoico (ácido piválico), 335, 350
  preparación *via* reacción de Grignard, 383-384
Acido 3,5-dinitrobenzoico, 653
Acido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, 886
Acido 5,8,11,14-eicosatetraenoico:
  oxidación, 886
  como precursor de prostaglandinas, 885
Acido 8,11,14-eicosatrienoico, 886
Acido esteárico, 869
Acido etanodioico (ácido oxálico), 333
  constantes físicas, 63
  pK_a, 221
Acido etanoico (ácido acético):
  adición al acetileno, 561
  combustión, 3
  constante de disociación, 209
    efecto del disolvente, 214
    efecto inductivo de los grupos sustituyentes, 218-219
  constantes físicas, 63
  efectos de la resonancia sobre la acidez, 225
  esterificación, 332
  estudios biosintéticos con ^{14}C, 571
  estructuras resonantes, 227-228
  formación a partir de etanol usando catalizador de rodio, 566
  pK_a, 209-210
  producido a partir del hidroperóxido de 2-butilo, 927
  reacción con:
    aminas, 347-348
    amoniaco y aminas, 344-345
    ceteno, 331
    cloruro de tionilo, 328
Acido *p*-etilbenzoico, 692
Acido 4-fenil-4-oxobutanoico, 669
Acido fenilacético sustituido, acidez, 649-651
Acido feniletanoico, 345
Acido 2-fenil-2-metilbutanoico, 357
  en la síntesis de Arndt-Eistert, 947
Acido 3-fenilpropanoico, 558
Acido 3-fenilpropenoico, 335
Acido (*Z*)-3-fenilpropenoico, 558
Acido 3-fenilpropinoico, 503
  reducción con diimida, 557
Acido fluorobórico, utilización en la introducción de flúor en compuestos aromáticos, 682-683
Acido fólico, estructura, 374
Acido fórmico (*ver* Acido metanoico)
Acido 3-fosfo-5-pirofosfomevalónico, 572
Acido fosfórico, 374
  anhídridos mixtos, 331
  anhídridos poliméricos, 374
  mono-, di-, y triésteres, 374
  pK_a, 221
Acido fosfórico, derivados en compuestos biológicos, 371
Acido ftálico (*ver también* Acido benceno-1,2-dicarboxílico)
  electrorreducción, 1043
Acido fumárico (*ver* Acido *E*-butemodioico)
Acido galactárico, 778
Acido β-D-galacturónico, 818
Acido glicólico (*ver* Acido 2-hidroxietanoico)
Acido D-glucárico, 786-787
Acido D-glucónico, 777
Acido L-glocónico, 786
Acido D-glucurónico, 778
Acido D-glutámico, 827
Acido L-glutámico, 303
  pK_a, 829
  solubilidad en agua, 824
Acido DL-glutámico, síntesis, 831
Acido glutárico, 337 (*ver también* Acido pentanodioico)
  pK_a, 221
Acido heptanoico, 330
Acido hexadecanoico, 341, 869
Acido hexafluorofosfórico, en la introducción de flúor a compuestos aromáticos, 682-683
Acido hexanodioico (ácido adípico), 1006
  constantes físicas, 63
  reacciones con aminas, 345
Acido hexanoico, 446, 509
    constantes físicas, 63
    reacción con ácido hidrazoico y transposición, 950
Acido 2-hexenoico, modelos moleculares, 96
Acido 9-hidroxi-9-fluorenocarboxílico, 963
Acido 2-hidroxibenzoico:
  acidez, 223
  constantes físicas, 63
Acido 4-hidroxibenzoico, acidez, 223
Acido 4-hidroxibutanoico, 333
Acido 2-hidroxietanoico, constantes físicas, 63
Acido 2-hidroxilamin-O-sulfónico, 955
Acido 2-hidroxipropanoico (ácido láctico), 277
  constantes físicas, 63
Acido hipofosforoso, reducción de iones arenodiazonio, 683
Acido hipohalogenoso, adición a alquenos, 536
Acido isocítrico, 492
Acido 2-isopronil-3-fenilpropenoico, estrategia de síntesis, 458
Acido láctico (*ver también* Acido 2-hidroxipropanoico), 277-278
Acido L-(+)-láctico:
  correlación de configuración con aminoácidos y gliceraldehído, 825-826
  por reducción asimétrica del ácido pirúvico, 277-278
Acido láurico, 869
Acido linoleico, 869
  en la biosíntesis de prostaglandinas, 885
Acido linolénico, 869
Acido lipoico, 858
Acido lisérgico, 704
  N,N-dietilamida (LSD), 704
Acido D-lixónico, 783
Acido maleico (*ver* Acido *Z*-butenodioico)
Acido malónico (*ver* Acido propanodioico)
Acido D-manárico, 779-787
Acido L-manónico, 786
Acido D-manurónico, 779
Acido metanoico (ácido fórmico), 275
  en la aminación reductiva, 308
  constantes físicas, 63
Acido metil 2-oxopropanoico, 333
Acido 2-metilbenzoico, 340
Acido 4-metilbenzoico, 692
Acido 4-metilpentanoico, 62
Acido 2-metilpropanoico:
  constantes físicas, 63
  formación de la amida, 346
Acido mevalónico, 572-573
Acido mirístico, 869
Acido α-naftalenosulfónico, 698
Acido β-naftalenosulfónico, 698
Acido α-naftoico, en la síntesis de Arndt-Eistert, 947
Acido nicotínico, 704
Acido nítrico:
  oxidación de aldosas, 778-787
Acido nítrico:
  oxidación de cadenas laterales, 692
  reacción con compuestos aromáticos, 635
Acido *m*-nitrobenzoico, 338
Acido *p*-nitrobenzoico, 275, 328
Acido nitroso, 439
  como agente nitrosante en síntesis de aminoácidos, 830-831
  transposición en la formación de iones de alcanodiazonio, 941
Acido nonanodioico, 560
Acido octadecanoico, uso en síntesis de detergentes catiónicos, 441
Acido 9,11,13-octadecatrienoico, 928
Acido (*Z*)-9-octadecenoico, reacción con permanganato, 551
Acido 9-octadecenoico (ácido oleico), 341
  ozonólisis, 560
Acido octanoico, constantes físicas, 63
Acido oleico, 341, 869 (*ver también* Acido 9-octadecenoico)
Acido oxálico (*ver* Acido etanodioico)
Acido (*E*)-9-oxo-2-decenoico, 895
Acido 6-fenil-6-oxo-hexanoico, 482
Acido 2-oxobutanodioico, en reacciones biológicas de condensación, 366
Acido 5-oxohexanoico, 368
Acido 9-oxononanoico, 507
Acido 7-oxooctanoico, 369
Acido 2-oxopentanodioico, 303
Acido 2-oxopropanoico (ácido pirúvico):
  esterificación, 332-333
  reducción con NADH, 277
  en la transaminación, 303
Acido palmítico (*ver* Acido hexadecanoico)
Acido palmitoleico, 869
Acido pentanodioico, 337, 370, 451
  constantes físicas, 63
Acido pentanoico, constantes físicas, 63
Acido peracético, 953
  reacción con alquenos, 550
Acido perfórmico:
  rezcción con alquenos, 550
  ruptura de puentes disulfuro, 837
Acido peroxitrifluoroacético, reacción con cetonas, 953
Acido peryódico, 508
  ruptura oxidativa de glicoles, 507
Acido pícrico, 680
Acido 3-piridinosulfónico, 711
Acido pirofosfórico, 374
Acido pirúvico, 277-278 (*ver también* Acido 2-oxopropanoico)
Acido piválico (*ver* Acido 2,2-dimetilpropanoico)
Acido propanodioico (ácido malónico):
  constantes físicas, 63
  pK_a, 221
Acido propanoico:
  constantes físicas, 63
  reacción con halogenuros de acilo, 330
  reacción de Hunsdiecker, 923
Acido propenoico, constantes físicas, 63
Acido propiónico (*ver* Acido propanoico)
Acido prostanoico, 885
Acido ricinoleico, 137
Acido salicílico (*ver* Acido 2-hidroxibenzoico)
Acido succínico (*ver* Acido butanodioico)
Acido sulfúrico:
  adición a alquenos, 543
  como catalizador de polimerización, 554-555
Acido tartárico (*ver* Acido 2,3-dihidroxi-butanodioico)
Acido tereftálico en la formación de Dacron, 1007
Acido 2,3,5,6-tetrametilbenzoico, 432
Acido tioacético, 343
Acido tiobenzoico, 343

Acido tiofeno-2-sulfónico, 714
Acido *p*-toluenosulfónico, 302, 372, 660
como catalizador ácido en la esterificación, 332
Acido tricloroacético (*ver* Acido tricloroetanoico)
Acido tricloroetanoico, 219
acidez, 219
Acido trifluoroacético (*ver* Acido trifluoroetanoico)
Acido trifluoroetanoico, acidez, 219
Acido trifosfórico, 374
Acido 2,4,6-trimetilbenzoico, mecanismo de esterificación, 386
Acido 2,3,4-trimetoxiglutárico, 782
Acido valeriánico (*ver* Acido pentanoico)
Acido D-xilónico, 783
Acido yodhídrico, en la ruptura de éteres, 430
Acido yodoetanoico, efecto inductivo del yodo en la acidez, 219
Acidos aldáricos, 778
Acidos aldónicos, 777
Acidos alquilsulfónicos, preparación, 371
Acidos arilsulfónicos, 372
Acidos biliares, 874
sales de, como agentes emulsionantes, 882
Acidos α-bromocarboxílicos, preparación, 451
Acidos de Brönsted-Lowry, 208, 214
Acidos carbámicos, 384
Acidos carboxílicos, 60-62, 323
acidez, 209-214, 223-225
de cadena larga, sales de calcio y magnesio, 342
de cadena larga, sales de sodio y potasio, 341-343
constantes de equilibrio de las reacciones de esterificación, 332
constantes físicas, 62-63
conversión de homólogos más altos, 948
conversión de nitrilos, 509
como grupo saliente, 433
halogenación descarboxilante de las sales de plata, 923
nomenclatura, 61, 68
preparación a partir de:
aldehídos por desproporción, 275
halogenuros organomagnésicos y dióxido de carbono, 282-283
nitrilos por hidrólisis, 340
producidos a partir de hidroperóxidos de alquilo, 927
producidos por oxidación radicalaria de aldehídos, 927
propiedades físicas de, 62
reacción con:
alcoholes, 332-334
amidas para formar imidas, 346-347
aminas utilizando carbodiimida, 347
bromo, 451
cloruro de tionilo o de fósforo, 328
diazometano, 432-433
halogenuros de acilo para formar anhídridos, 329
reactivos organometálicos, 356-358
reactividad frente a reactivos nucleófilos, 326
reducción con hidruros, 349-351
en la resolución de mezclas racémicas, 348
Acidos carboxílicos, derivados:
hidrólisis, 337-340
reacción con:
aniones enolato, 457
reactivos organometálicos, 354-358
reacciones de acilación, 324
reacciones de sustitución nucleófila, 323-324, 324-326
reducción de hidruros, 349-354
sustitución nucleófila, reactividad, 326
Acidos carboxílicos, derivados:
(*ver también* Amidas, Halogenuros de acilo, Anhídridos carboxílicos y Esteres carboxílicos)
Acidos carboxílicos, sales, 341
nomenclatura, 65
Acidos cicloalcanocarboxílicos a partir de cetonas cíclicas, 962
Acidos dicarboxílicos, acidez (tabla), 220-222
Acidos L-fosfatídicos, 873
Acidos grasos, 341
biosíntesis, 871-872
composición de grasas aninales y aceites vegetales (tabla), 869
conversión a:
aminas, 441
jabones catiónicos, 441
en triglicéridos (tabla), 868-869
enranciamiento debido a la autooxidación, 928
precursores de dos carbonos, 871
Acidos hidroxámicos, transposición, 951
Acidos de Lewis, 208, 214, 238, 525, 562
Acidos nucleicos, 767, 822, 985
(*ver también* Acidos desoxirribonucleicos, ácidos ribonucleicos)
bases nitrogenadas, 703
componentes monosacáridos, 769
nucleósidos, 805
polinucleótidos, 858-859
Acidos ribonucleicos (ARN), 767, 858-859
bases nucleósidas, 861
estructura del t-ARN, 861
mensajeros, 861-863
de transferencia, 861-863
uniones entre nucleótidos, 859
Acidos sulfónicos, 372
Acidos urónicos, 778
Acilación:
de alcoholes, 432
de aniones enolato, 359
de compuestos carbonílicos, 291
de los derivados de los ácidos carboxílicos, 324
de enaminas, 449
por medio del tioéster del coenzima A, 344
Aciloínas (α-hidroxiacetonas), 317
cíclicas, 931
Aconitato, 816
Acoplamiento de sales de diazonio, 658
ACP (*ver* Proteína portadora de acilos)
Acrilato de metilo (*ver* Propenoato de metilo)
Acrilonitrilo (*ver* Propenonitrilo)
Acroleína (*ver* 2-Propenal)
ACTH (*ver* Corticoides de las glándulas suprarrenales)
Actinómetro, 1014
Actividad óptica, 123-124
descubrimiento, 121
Adenina, 704-705, 806
en ADN, 860
enlaces de hidrógeno con timina, 860
en nucleósidos, 806
S-Adenosilhomocisteína, 436
S-Adenosilmetionina, 436
Adenosina, 806
síntesis, 806-807
Adición conjugada a compuestos carbonílicos α, β-insaturados, 585-592
Adición 1,3-dipolar, 602
Adición, electrófila, 239-240, 525-546
de acetato de mercurio (II) a alquenos, 543-545
de agua a alquenos, 542-545
de alcoholes al dihidropirano, 546
a alquinos, 528
anti, 530-532
de bromuro de hidrógeno a alquenos, calor de reacción, 525
Adición, electrófila:
de un carbeno a alquenos, 552-553
de carbocationes a alquenos, 554-555
a dienos conjugados, mecanismo, 593
efecto del disolvente sobre la estereoselectividad del bromo, 535
efecto de la nucleofilia de los alquenos y alquinos sobre la, 528
efecto de los sustituyentes sobre la velocidad, 528-529
estereoquímica, 530-532
de halogenuros de hidrógeno a alquenos, 540
de halógenos a alquenos y alquinos, 532-536
de halogenuros de hidrógeno a alquenos y alquinos, 537-541
mecanismo, 525-528, 540, 635-636
orientación según Markownikoff, 530
de permanganato a alquenos, 551
de tetróxido de osmio a alquenos, 551
Adición nucleófila, 238-239
a aldehídos, 256-258
a cetonas, 256-258
a dobles y triples enlaces carbono-nitrógeno, 306-309
Adición nucleófila conjugada, 585-592
Adición oxidativa, 563-564
Adiciones 1,4 a compuestos carbonílicos insaturados, 588
ADN (*ver* Acido desoxirribonucleico)
ADP (*ver* Adenosina, difosfato)
Aducto tetraédrico, en reacciones de derivados de los ácidos carboxílicos, 334
Agente nitrosante, 439
Agentes alquilantes, reacción con carbaniones enolato, 443-445
Agentes edulcorantes, 771-773
sintéticos, 772
Agentes fosforilantes, 375
Agentes humectantes, 771
Aglicona, 792
Agliconas cardíacas, 874
Agua:
como ácido, 208
adición de agua (*ver* Hidratación)
ángulos de enlace, 85-86
como base, 208
constante de disociación, 210
como disolvente en reacciones ácido-base, 214
β-Alanina, 827
L-(+)-Alanina (*ver también* Acido 2-aminopropanoico) correlación de la configuración con el ácido láctico, 825
pK_a, 829
reacción, con cloroformiato de bencilo, 843
solubilidad en agua, 823
en la transaminación, 303
Alcaloides, 55, 704
Alcanfor, 118, 568-569
Alcanos, 32-39
cloración, 22, 917
conformaciones, 105-107
como disolventes inertes, 32
fórmula empírica, 32
nomenclatura, 34-39, 68
oxidación radicalaria de hidrógeno, 927
preparación:
a partir de alquilboranos y ácidos carboxílicos, 547-549
en la oxidación de Kolbe de sales de ácidos, 1044
propiedades físicas, 32 (tabla), 33
Alcohol alílico (*ver* 2-Propenol)
Alcohol bencílico, 350, 673
oxidación, 505-506
preparación a partir de cloruro de bencilo, 424-425

Alcohol bencílico:
producto de la reacción de Cannizzaro, 275
reacción con fosgeno, 843
Alcohol *sec*-butílico (*ver* 2-Butanol)
Alcohol *terc*-butílico (*ver* 2-Metil-2-propanol)
Alcohol *p*-clorobencílico, 353
Alcohol *p*-etilbencílico, oxidación, 692
Alcohol etílico, 2, 47
(*ver* Etanol)
Alcohol *p*-hidroxibencílico, 672
Alcohol isobutílico (*ver* 2-Metil-1-propanol)
Alcohol isopropílico (*ver* 2-Propanol)
Alcohol *o*-metilbencílico, 421
Alcohol *p*-metilbencílico, 275
Alcohol metílico (*ver* Metanol)
Alcohol *p*-metoxibencílico, 353
Alcohol neopentílico (*ver* 2,2-Dimetil-1-propanol)
Alcohol *p*-nitrobencílico, 275
Alcoholes, 46-50
acidez (tabla), 211, 224
acilación, 432
adición a:
aldehídos y cetonas, 263-266
dihidropirano, 546
deshidratación a alquenos, 489-492
catalizada por ácidos, 428-429
isomerización y transposiciones, 491
mediante óxidos metálicos, 491
deshidrogenación catalítica, 507
eliminación de agua, 22-23
en la alquilación de Friedel-Crafts, 666
como disolventes, 46-47
nomenclatura, 47, 68
oxidación, 505-506
Oppenauer, 277
preparación, 457-458
a partir de aldehídos y cetonas por adición de halogenuros, organomagnésicos, 281-285
a partir de aldehídos por desproporción, 275
a partir de aldehídos por reducción con triisopropóxido de aluminio, 276
a partir de alquenos y agua, 542-543
a partir de alquenos por hidroboración-oxidación, 547-548
a partir de derivados de los ácidos carboxílicos por reducción, 350-351
a partir de halogenoalcanos, 425
por oximercuriación-reducción de alquenos, 543-545
en la reacción oxo, 564-565
por reacción de compuestos organometálicos con derivados de los ácidos carboxílicos, 355
a partir de reactivos de Grignard, 457
a partir de trialquilborano-monóxido de carbono por oxidación, 956-957
primarios, 48
propiedades físicas, 48 (tabla), 49
reacción con metales activos, 427
con bromuro de hidrógeno, 420
reacciones de sustitución nucleófila:
ácidos carboxílicos, 331-334
cloruro de tionilo, 373
cloruros de sulfonilo, 373
halogenoalcanos, 405
halogenuros de acilo o anhídridos, 334
oxicloruro de fósforo, 375
sulfato de dialquilo, 426-427
resolución de racematos, 348
secundarios, 48
terciarios, 48
Alcóxido de sodio, reacción con halogenoalcanos, 426
Aldehídos:
abstracción de hidrógeno, 923
Aldehídos:
adición de ácidos, 262
adición de alcoholes, 263-266
adición de aminas primarias, 301-302
adición de aminas secundarias, 302
adición de bisulfito sódico, 271
adición de cianuro de hidrógeno, 21, 258-261
efectos electrónicos, 260-261
mecanismo, 259
adición de halogenuros organomagnésicos, 281-284
adición radicalaria a alquenos, 926
adición de reactivos orgánicos de zinc, 284
adición de tioles, 270
aniones enolato, 287
arilsustituidos, descarbonilación y transposición, 916-917
constantes físicas (tabla), 60
conversión a nitrilos, 509
desproporción a alcohol y ácido, 275
enolización, 287
formación de acetales a partir de, 265-266
formación de osazonas de α-hidroxi, 785
fotoexcitados, como abstractores de hidrógeno, 1019
hidratación, 267-268
hidrogenación catalítica, 556
nomenclatura, 58-60, 68
oxidación radicalaria a ácidos carboxílicos, 927
preparación:
a partir de alcoholes por oxidación, 505
a partir de alquenos por reacción oxo, 564-565
a partir de halogenuros de acilo por reducción con hidruros, 333
a partir de hidroperóxidos de alquilo, 927
a partir de trialquilborano-monóxido de carbono, 956-957
reacción aldólica, 291-295
reacción con iluros de fósforo, 299-300
en la reacción de Mannich, 308-309
reacciones de adición nucleófila, 256-257
reactividad frente a reactivos nucleófilos, 257
reducción con:
hidruros metálicos, 271-274
metales, 929
triisopropóxido de aluminio, 276
utilización en la síntesis de piridinas, 709
Alditoles, 771
Aldohexosas, 769
D-Aldosas, 770
Aldosas, oxidación, 777
Aldoximas, deshidratación, 508-509
Aldrin, 622
Aleno (*ver* 1,2-Propadieno)
Alenos, 43
formados por deshalogenación, 495
quiralidad, 138
Algodón:
celulosa, 1003, 1005
estructura, 1005
mercerización, 1005
Alil 2,6-dimetilfenil éter, transposición, 968
Alil fenil éteres, transposición, 968
o-Alilfenoles, 968
Almidón:
coloración con yodo, 800
conformación helicoidal, 800
estructura, 801
hidrólisis, 769, 800
hidrólisis parcial a maltosa, 797
unión α-glucosídica, 800
D-(+)-Alosa, 770
Alquenos, 39-43
adición de bromo, 21
efectos del sustituyente, 528
Alquenos:
efectos del sustituyente en la velocidad, 528
estereoquímica, 528-532
adición de carbenos, 552-553
adición de cloro, 39
adición de cloruro de hidrógeno, 22
adición electrófila, 525-546
adición de halogenuros de hidrógeno, 525-527
adición radicalaria de:
aldehídos, 926
bromuro de hidrógeno, 925
halogenometanos, 926
tioles, 926
adición de reactivos asimétricos, orientación de la reacción, 529-530
alquilación con alcanos, 555
en la alquilación de Friedel-Crafts, 665-666
bromación en posición alílica, 918
cicloadición fotoquímica, 1025-1026
complejación con catalizador de rodio, 563
conversión a alcoholes, cetonas y aldehídos *vía* alquilboranos, 956-957
coordinación con titanio, 995
energía de interconversión de isómeros geométricos, 98
epoxidación, 549-551
estereoespecificidad, 550
estereoselectividad de las reacciones de formación, 476
formación del más sustituido, 483-484
formación del menos sustituido, 484-486
fotoisomerización, 1027
hidratación, 542-545
efectos del sustituyente en la velocidad, 528
hidroboración-oxidación, orientación y estereoquímica, 548
hidrogenación, 41
hidrogenación catalítica, 21, 556-557
hidroxilación, 550
estereoquímica, 531, 551
inserción de monóxido de carbono con catálisis de metales de transición, 565
como materias primas, 560-561
nomenclatura, 40-43
oxidación:
catalizada por paladio, 566
a oxiranos, 549
con permanganato a dioles, 552
con peroxiácidos, 549-550
oximercuriación-reducción, 543-545
ozonólisis, 558-560
polimerización catiónica, 555
polimerización vinílica, 883
preparación, 471
catalítica, 501
a partir de compuestos carbonílicos e iluros de fósforo, 299-300
por deshalogenación, 494-496
por deshidratación de alcoholes, 489-492
por deshidrohalogenación, 492-494
por fotólisis de cetonas y ésteres, 976
por pirólisis de ésteres u óxidos de amina, 499
a partir de sales de amonio cuaternario, 496-498
propiedades físicas, 39 (tabla), 40
reacción:
con carbonilos de metales de transición, 562-563
con cloruro de hidrógeno, 422
con compuestos de metales de transición, 562
con diborano y alquilboranos, 546-549
con halogenuros de hidrógeno, 537-541
orientación y estereoquímica, 546-547
reducción con diimida, 557

Alquenos:
test cualitativo utilizando permanganato, 552
Alquilación:
de ácidos carboxílicos, 432
de alquenos, 554-555
de carboniones enolato, 444
de compuestos aromáticos, 638
de compuestos carbonílicos, 290
de anaminas, 450
O-Alquilación de carbaniones enolato, 449
Alquilboranos:
migración del boro, 954-955
oxidación e hidrólisis, 548
preparación, 546-549
propiedades, 547
reacciones, 546-549
con ácido hidroxilamina-O-sulfónico, 955
con ácidos carboxílicos, 547-549
con monóxido de carbono, 955-957
Alquiloboranos oxidados, transposición con retención de la configuración, 955
N-Alquilftalimidas, formación e hidrólisis, 438
Alquil-litio, reacción con yoduro de cobre (I), 453
Alquinos, 45
adición de:
bromo, 21
halógenos, 537
halogenuros de hidrógeno, 541
reactivos asimétricos, 530
adición electrófila, 528
constantes físicas (tabla), 46
hidratación, 543
hidroboración, 548-549
hidrogenación, 45
hidrogenación catalítica, 557
isomerización del triple enlace, 503-504
de 1- a 2-alquinos, 503
como materias primas, 560-561
nomenclatura, 45, 68
preparación:
a partir de acetiluro y halogenoalcanos, 454
a partir de alquenos, 502-504
reacción:
con bromo, 422
con halogenuros de hidrógeno, 540-541
reactividad frente a reactivos electrófilos, 528
reducción con diimida, 557
reducción con metales:
adición estereoespecífica anti, 930
en disolventes próticos, 930
terminales, reacción con bases fuertes, 453-454
Alquitrán de hulla como fuente de compuestos aromáticos policíclicos, 696
D-(+)-Altrosa, 770
Alucinógenos, 704
Amalgama de sodio:
reducción de ácidos aldáricos, 779
de ácidos aldónicos, 783
de lactones de ácidos aldáricos, 778
Amalgama de zinc, como agente reductor, 671
Amidas, 64, 323
deshidratación, 508-509
hidrólisis, 306, 338-340, 657
nomenclatura, 64, 68
preparación:
a partir de ácidos carboxílicos y aminas, 344-345
con carbodiimida, 347
por aminación de ésteres, 346
a partir de cloruros de acilo y aminas o amoniaco, 346
Amidas
a partir de sales de amonio, 345-346
por transposición de cetoximas, 951
poliméras, 943
reacción con ácidos carboxílicos para dar imidas, 347
reactividad frente a reactivos nucleófilos, 326
reducción por hidruros, 352
resonancia en el grupo funcional, 327
transposición de Hofmann, 948
Amiduro potásico, iniciador de polimerización, 994
Amiduro sódico, 453-454
uso en la reacción de Claisen, 363
Amigdalina, 262
Amilopectina, 800
Amilosa, 801
Aminación reductiva, 307-308
Aminas, 53-56
acidez (tabla), 211
en la aminación de ésteres, 346
como bases, 53-54
catalizadores en la reacción de Michael, 589
efecto estérico, 222
en la deshidrogenación, 493
fuerza, 210
en la naturaleza, 55
nomenclatura, 53-56, 68
preparación:
a partir de alquilboranos, 954-955
a partir de amidas por reducción con hidruros, 352
a partir de amidas por transposición de Hofmann, 948
por transposición de azidas de acilo, *N*-halogenoamidas y ácidos hidroxámicos, 949-951
propiedades físicas (tabla), 56
en la reacción de Mannich, 308-309
como reactivos nucleófilos, 300-301
con ácidos carboxílicos y derivados, 344-345
con aldehídos y cetonas, 301-303
con halogenoalcanos, 436
Aminas primarias, 53-54
preparación por reducción de:
azidas de alquilo, 441-442
nitrilos, 307
reacción con:
ácido nitroso, 438-439
ácidos carboxílicos utilizando una carbodiimida, 347
5-adenosilmetionina, 435-436
cloruros de acilo, 346
cloruros de sulfonilo, 373
metanal, 309
síntesis de Gabriel, 438-439
Aminas secundarias, 53-54
formación de enaminas, 450
preparación por reducción de isocianatos, 442
Aminas terciarias, 53-54
oxidación a óxidos de amina, 441
Aminas terciarias, oxidación con peróxido de hidrógeno, 441
2-Amino-2-deoxil-D-glucosa, 771
1-(*R*)-2-(*S*)-2-Amino-1, 1-difenil-1-propanol, estereoquímica de la desaminación y transposición, 943-944
(*S*)-2-Amino-2-metil-1-butanol, estereoquímica de la transposición, 944
p-Aminoacetofenona, 670
Aminoácidos:
carácter anfótero, 826
no estándar en la naturaleza, 827
esterificación, 844
grupos protectores de grupos amino, 831-842
Aminoácidos:
propiedades físicas, 826
reacciones, 831
con cloroformiato de bencilo, 843
con cloroformiato de *terc*-butilo, 844
con fluoroborato de trietiloxonio, 844
con fosgeno, 845
zwitteriones, 826
α-Aminoácidos:
abreviaturas, 823-824
análisis, 833
códigos en el ADN, 861-862
configuración absoluta, 824
correlación de la configuración con el gliceraldehído, 824-826
efecto de anión carboxilato en la acidez del catión amonio, 829
efecto del catión amonio en la acidez del grupo carboxilo, 830
formación e hidrólisis de:
derivado *terc*-butoxicarbonílico, 843
derivados benciloxicarbonílicos, 843
formación de péptidos, 844-845
preparación a partir de aldehídos en la síntesis de Strecker, 310
propiedades físicas (tabla), 823-824
de proteínas, 822-823
estructuras, 823-824
puntos isoeléctricos (tabla), 829
reacción con ninhidrina, 833
relación *DL*, 824
resolución de racematos, 832
síntesis, 830-831
transaminación, 303-304
unidades estructurales de las proteínas, 822-832
valores de pK_a de los grupos carboxilo y amonio, 827-829
2-Aminoaldosas, preparación por el proceso de Fischer-Kiliani, 789-790
Aminoazúcar, 771
p-Aminobencenosulfonamida, 373
o-Aminobenzofenona, 710
β-Aminocetonas, 309
2-Aminociclohexanol, desaminación y transposición, 941
2-Amino-1,1-difenil-1-propanol, transposición, 941
p-Aminofenol, por electrorreducción y transposición, 1041
1-Aminometilciclopentanol desaminación y transposición, 941
2-Aminopiridina, 711
3-Aminopiridina, formación a partir de nicotinamida, 948
β-Amirina, 570
Amoniaco, 54
ángulos de enlace, 85
reacción con:
ácidos carboxílicos, 344
D-arabinosa, 794
clorobenceno a alta presión, 678
halogenoalcanos, 437
oxirano, 437
Amoniaco líquido, reacción con sodio, 454
AMP (*ver* Adenosina, monofosfato)
AMP cíclico, 808
Análisis conformacional, papel de los esteroides, 875
Análisis elemental por combustión, 3, 141
Análisis HOMO-LUMO:
de la apertura de anillo en el ergosterol, 1029
de transposiciones sigmatrópicas, 966-967
Análisis por difracción de neutrones, uso, 852
Análisis por rayos X de la mioglobina, 852-853
Anaranjado de metilo, 662
Andrógenos, 883

Δ⁴-Androsten-3,17-diona, 507
Anelaciones, 742-743
Anestésicos, 431
Angulo diedro, 105
Angulos de enlace, 84-87
Anhídrido acético (*ver* Anhídrido etanoico)
Anhídrido benzoico, 330
  reducción con hidruro, 349
Anhídrido butanodioico (succínico):
  en la acilación de Friedel-Crafts, 669
  reacción con alcoholes, 334-335
Anhídrido butenodioico (anhídrido maleico), 99
  preparación, 330
  en la reacción de Diels-Alder, 596, 598
Anhídrido etanoico (anhídrido acético), 64, 330
  en la acilación de heterociclos, 713
  como agente acilante, 670
  como agente deshidratante, 330, 509
  preparación, 330
  reacción con:
    alcoholes terciarios, 335
    aldosas, 792
    ferroceno, 676
    tioles, 343
  utilización para formar ésteres por pirólisis, 499-500
Anhídrido ftálico, 346, 699
  en la resolución de alcoholes, 348
Anhídrido glutárico, hidrólisis, 327
Anhídrido heptanoico, 330
Anhídrido maleico (*ver también* Anhídrido butenodioico)
  copolimerización, 996-997
Anhídrido propanoico, preparación, 330
Anhídrido succínico (*ver* Anhídrido Butanodioico)
Anhídrido trifluoroacético, 385
Anhídridos (*ver* Anhídridos carboxílicos)
Anhídridos carboxílicos, 64, 323
  en la acilación de compuestos aromáticos, 640-641
  hidrólisis, 337
  nomenclatura, 64, 68
  reacción de sustitución nucleófila con:
    alcoholes, 335
    amoniaco o aminas para formar imidas, 346
    sulfuro de hidrógeno y tioles, 343
  reactividad frente a reactivos nucleófilos, 326, 327
  reducción con hidruros, 349
  preparación, 329-330
    cíclicos, 330
Anhídridos fosfóricos, ruptura, 375
Anilina, 55, 494
  acetilación, 657, 670
  en la acilación de Friedel-Crafts, 670
  basicidad, 232
  bromación, 657, 683
  constantes físicas, 56
  diazoación, 662, 683
  preparación, 678
    con ácido nitroso para dar sales de diazonio, 438
    con halogenoalcanos, 438
    por reducción de nitrobenceno, 655
    por reducción electroquímica, 1040
Anilinas:
  diazoación, 682-686
  eliminación del grupo amino por reducción del ion diazonio, 683
  estructuras de resonancia, 232
  oxidación, 692
  reacción en la síntesis de quinolinas, 709
Anillo de piranosa, 780
Anillos de pirrol, en porfirinas, 567-568
Anión ciclopentadienilo, 631
Anión ciclopentadienilo:
  reacción con sales metálicas, 676
Anión ciclopropenilo, descripción de los orbitales moleculares, 632
Anión radical cetonilo, 929
Anión radical naftilo, 906
Aniones bidentados, híbridos de resonancia, 448
Aniones carboxilato:
  efecto inductivo de grupos aceptores de electrones en la estabilidad, 219
  efecto de resonancia en la estabilidad, 224
  espectro infrarrojo, 224
  estructuras de resonancia, 228
Aniones enolato, 97
Aniones, enolato:
  acilación, 321
  adición a compuestos α, β-insaturados, 589-590
  de aldehídos y cetonas, 287-288
  alquilación frente a acilación, 447
  C-alquilación frente a O-alquilación, 448-449
  de compuestos carbonílicos, 289-290
  estabilizados por dos grupos adyacentes, 444
  reacciones, 321
    con dihalogenoalcanos, 446
  como reactivos nucleófilos, 443-446, 457
Aniones radicales:
  dimerización, 930
  intermedios de reducciones con metal, 929
  protonación con disolventes próticos, 930
Anisol (*ver* Metoxibenceno)
Anodo de platino, 1034
Anómeros, 774
Anómeros, de sacáridos, definición de α o β, 776
Antarafacial, disposición, 606
Anticodon en *t*-ARN, 862
Anticongelante, 2
Antioxidantes:
  en la conservación de alimentos, 912, 928
  en la goma y los plásticos, 928
Antraceno, 695
  bromación, 699
  electrorreducción, 1042
  energía de estabilización de resonancia, 629, 698
  oxidación, 699
  reacciones de adición, 699
  sustitución electrófila aromática, 699
9,10-Antraquinona, 699
[14]-Anuleno, 635
[16]-Anuleno, 635
[18]-Anuleno, corriente de anillo en RMN, 634
Apantallamiento magnético en espectros de RMN (tabla), 148-149
Aptitudes migratorias, deducidas de las transposiciones del pinacol, 941-942
Ar-, abreviatura de arilo, 69
D-(−)-Arabinosa:
  homologación, 790
  reacción con amoniaco, 794
L-Arabinosa, homologación, 782
D-Arabinosilamina, 794
Arbusov, reacción de, 443
Arenos, 43-45
Arginina:
  pK_a, 829
  ruptura de carboxiamida por la tripsina, 837
  solubilidad en agua, 824
ARN (*ver* Acido ribonucleico)
ARN de transferencia de alanina, 862
Arndt-Eistert, síntesis de, 947
Aromas, 64, 323
Aromaticidad, 43, 234, 625-626
  carácter desapantallante de la corriente de anillo, 634
Aromaticidad:
  descripción de orbitales moleculares, 630-634
  de heterociclos, 705-707
  resultados experimentales, 626-629
Arrhenius, energía de activación de, 242-243, 251
Asimetría, 123
Asimetría torsional, 131-132
Asistencia anquimérica, 418
L-Asparagina:
  pK_a, 829
  reacción con fosfeno, 845
  solubilidad en agua, 824
Aspirina, inhibición de prostaglandinas, 885
Atomo de hidrógeno, ecuación de onda, 73
ATP (*ver* Adenosina, trifosfato)
Atrayente sexual de la polilla rosa del gusano de maíz, 893
Autooxidación, 928
  de aceites de secado, 928
  de ácidos grasos y ésteres, 928
  de alquenos, 928
  de éteres, 929
  fotosensibilizada, 928
Autooxidación de aceites secantes, 928
2-Aza-2-buteno, 301
2-Azacicloheptanona (ε-Caprolactama), 338
Azaciclohexano, 55
Azaciclopentano, formación a partir de 4-clorobutanamina, 417
Azeótropo, de etanoato de etilo, etanol y agua, 332
Azida sódica, 410
Azidas de acilo, transposición, 950
Azidas de alquilo, reducción a aminas primarias, 441-442
Azidometano, 410
E—Azobenceno, fotoisomerización al isómero *Z*, 1027
Azobisisobutironitrilo, descomposición, 908
Azocompuestos, producción de radicales libres, 908
Azúcar de caña, 772
Azúcar invertido, 769
  sabor dulce, 772
Azúcares, 767
Azúcares reductores, oxidación, 777
Azuleno, momento dipolar, 633

Baeyer y la teoría de la tensión angular, 108
Baeyer-Villiger, transposición de cetonas, 953-954
Baquelita, 1001
  propiedades físicas, 987-988
Barreras rotacionales de enlaces sencillos carbono-carbono, 102-103
Barton y el descubrimiento del análisis conformacional, 107, 876
Base conjugada, 208
Bases de Brönsted-Lowry, 208
Bases débiles como buenos grupos salientes, 326-327
Bases de Lewis, 208, 238
Bases nucleósidas, par complementario, 860
Bases orgánicas, aminas, 53-54
Basicidad, 208
Beckmann, transposición de cetoximas, 951
  estereoespecificidad, 951
  retención de la configuración del grupo que migra, 951
Beer-Lambert, ley para la absorción visible y ultravioleta, 611
Belladona, 309
Bencenamina (*ver* Anilina)
Benceno, 31, 43
  acilación de Friedel-Crafts, 665, 668-669
  acilación en una secuencia sintética, 688
  alquilación, 665-667

Benceno:
aromaticidad, 624-626
bromación, 624
calor de hidrogenación, 627-628
cloración, 22
constantes físicas, 44
electrorreducción, 1042-1043
energía de deslocalización, 234, 626-629
energía de estabilización de resonancia, 626-629
estructura, 226, 625-626
estructura cíclica, 5
estructuras de resonancia, 227
formilación, 674
híbrido de resonancia, 225-226
hidrogenación catalítica, 694
longitud del enlace carbono-carbono, 628
nitración, 652-653
con sales de nitronio, 654
niveles de energía de los orbitales moleculares, 632
orbitales moleculares π, 226
reacción con:
hexacarbonilcromo, 678
sodio, 910
tricloruro de cromo, 676
reducción de Birch con litio, 932
representación y estructura, 629-630
Bencenosulfonato de hexilo, 427
Bencenotricarbonilcromo, 678
Bencenosulfonato sódico, en la preparación de fenol, 678
Bencilamina, 308, 441
N-Bencilanilina, 438
Bencilazida, 441
2-Bencil-2-etoxicarbonilciclopentanona, ruptura, 368
2-Bencil-2-metilciclohexanona, 448
2-Bencil-6-metilciclohexanona, 448
Bencil metil éter, transposición, 963
3-Bencil-3-metilpentanonitrilo, 340
2,4-*O*-Benciliden-D-glucitol, oxidación con peryodato, 788
2-Bencilidenil-1-metilciclohexanol, síntesis, 296-297
Bencilo (*ver* Difeniletanodiona)
1-Benciloxi-4-bromobutano, 897
Benciloxicarbonilalanina:
formación y reacción, 843
con cloroformiato de isobutilo, 843
Bencino:
como intermedio reactivo, 684
producido por fotólisis a 77° K, 1024-1025
Bencino a partir del ácido *o*-aminobenzoico, 685
Benedict, disolución de, 777
Benzalacetona, 294
Benzaldehído, 5, 55, 506
adición de:
HCN, 261
reactivos orgánicos de zinc, 284-285
constantes físicas, 60
estructuras de resonancia, 226-227
en la naturaleza, 262
preparación, 674
por acilación usando fluoruro de metanoilo, 670
a partir de cloruro de acilo por reducción, 351
reacción:
con cianuro sódico y cloruro amónico, 830
con fenil-litio, 672
con hidroxilamina y peróxido de hidrógeno, 951
en la reacción aldólica, 293-299
en la reacción de Cannizzaro, 275-276
con reactivos de Grignard, 285-286
con reactivos de tipo amina, 305
Benzaldehído:
sustituido, como grupo protector de grupos hidróxilo, 806-807
utilización en una secuencia sintética, 457-459
Benzaldehído, semicarbazona, 305
Benzamida, 5
Benzanilida, 345
Benz[a]pireno, 702
1,2-Benzantraceno, 702
Benzoato de anilinio, 345
Benzoato de etilo, 5
constantes físicas, 65
marcado con ^{18}O, 338
reacción con reactivos organomagnésicos, 355
Benzoato de metilo:
en la condensación de Claisen mixta, 364
preparación con diazometano, 432
Benzoato-^{18}O de metilo, 333
Benzoato sódico, 64
Benzofenona:
electrorreducción, 1039
espectro de absorción W, 1015
excitada, cruce entre sistemas, 1017
en fotocicloadición, 1026
como fotosensibilizador, 1018, 1024
fotorreducción:
con acetona, 1020
mecanismo, 1019
rendimiento cuántico, 1020
con tolueno, 1020
reducción bimolecular:
por irradiación, 1019
con metales, 930
reducción de Wolff-Kishner, 671
Benzofenona, hidrazona, en la conversión a hidrocarburos, 671
α-Benzoilnaftaleno, 698
Benzoína, 5
Benzonitrilo, reacción de Diels-Alder en la síntesis de piridinas, 709
Benzopinacol, 930
p-Benzoquinona, 692
como filodieno, 597
como inhibidor de radicales libres, 993
reacción de Diels-Alder, 879-880
Berzelius y el análisis elemental por combustión, 3
Betaína, 285
BHA, 912
BHT, 912
Biciclo [1.1.0]butano, 121, 453
Biciclo [4.4.0]decano, diferencia de energía entre los isómeros, 113
cis-Biciclo[4.4.0]decano, 119
trans-Biciclo[4.4.0]decano, 119
endo-Biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, 599
endo-Biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxílico, anhídrido, 599
exo-Biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo, 599
Biciclo[4.1.0]heptano, 553
Biciclo[2.2.1]-2-heptano (norborneno) 120, 481
$\Delta^{1,4}$-Biciclo[2.2.0]hexeno, 1039
Biciclo[3.2.2]-1-noneno, 120
Biciclo[3.3.1]-1-noneno, 120
Biciclo[4.2.1]-6-noneno, 120
Biciclo[5.1.0]-2,5-octadieno, tautomería de valencia, 981
Biciclo[3.2.1] octano, 118
Biciclo[1.1.1] pentano, 121
Bifenilo (*ver también* Fenilbenceno)
Biodegradabilidad, 342
Bioluminiscencia, 1031
de la luciferina de la luciérnaga, 1032
de la luciferina de los pensamientos de mar, 1031
Biot y el descubrimiento de la rotación óptica, 121, 123, 128
Birch, reducción de anillos aromáticos, 694, 931-932
Bis (α-clorometil) éter, 703
Bisfenol A, 673, 1010
2,2-Bishidroximetilbutanal, 293
Bohr, Niels, y los niveles de energía cuantizados de los electrones, 72
Bombicol, 893
Borano, preparación, 352-353
Borohidruro de litio:
reacción con halogenoalcanos, 455
reducción de:
ésteres, 351
grupo carboxilo C-terminal, 836
Borohidruro sódico, 271, 308, 309
en la preparación de diborano, 352-353
reacción con halogenoalcanos y tosilatos de alquilo, 455
reducción de halogenuros de acilo, 351
de acetatos de alquilmercurio, 544-545
de ácidos aldónicos, 783
de aldehídos y cetonas, 271-274
Bradikinina, 848
Bredt, regla de, 120
Bromación:
con *N*-bromosuccinimida, 918
de compuestos aromáticos, efectos del sustituyente en la velocidad, 528
de la posición alílica en alquenos, 918
Bromo:
adición a alquenos y alquinos, 21, 528, 532-536
en la bromación descarboxilante de los carboxilatos de plata, 923
picos isotópicos en el espectro de masas, 143
reacción con:
ácidos carboxílicos, 451
aldosas, 777
amidas en disolución básica, 948
antraceno, 699
benceno, 624
Compuestos aromáticos, 672
etino, 422
tolueno, 626
en la reacción del haloformo, 692
1-Bromo[2.2.2] biciclooctano, 466
1-Bromo-1-(2-naftil)butano, deshidrohalogenación, 493
1-Bromo-2-buteno, 593
3-Bromo-1-buteno, 593
2-Bromo-2-buteno, adición radicalaria de HBr, 925
1-Bromo-1-ciclohexilciclohexano, 494
3-Bromo-1-clorobenceno, en la reacción de Grignard, 282
1-Bromo-4-clorobiciclo[2.2.0]hexano, electrorreducción, 1039
1-Bromo-3-clorociclobutano, 453
1-Bromo-1-deuterio-1-feniletano, electrorreducción, 1038
2-Bromo-2,3-dimetilbutano, 416
2-Bromo-3,3-dimetilbutano, 416
1-Bromo-1,2-dimetilciclohexano, 539
3-Bromo-4,4-dimetil-2-pentanona, transposición de Favorskii, 961
1-Bromo-1-feniletano, metanólisis, 397
3-Bromo-1-fenilpropeno, 918
2-Bromo-1-fenilpropeno, 918
2-Bromo-2-metilbutano, 425, 427, 484
1-Bromo-2-metilpropano, 284
etanólisis, 426
formación de alqueno y éter, 416
preparación a partir de alcohol, 420
solvólisis, 473
2-Bromo-1-penteno, 541
4-Bromo-2-penteno, 57

1-Bromo-2-propanol, 536
1-Bromo-2-propanona, 289
3-Bromo-4-propilfenol, síntesis, 688
1-Bromo-2,4,6-trimetilbenceno, 656
1-Bromo-2-yodobenceno, 682
Bromoalcanos:
  preparación:
    a partir de alcoholes, 419-420
    a partir de la halogenación descarboxilante de carboxilatos de plata, 922
o-Bromoanilina, diazoación, 682-683
9-Bromoantraceno, 699
Bromobenceno, 57, 624
  constantes físicas, 58
  momento dipolar, 644
  nitración, 644
  reacción con:
    butil-litio, 672
    hidruro de tributilestaño, 919
    magnesio, 280, 672
  reacción con halogenoalcanos, 453
1-Bromobutano:
  acoplamiento, 453
  preparación a partir de 1-butanol, 420
  reacción con:
    aniones carboxilato, 432
    butilsodio, 453
    carbaniones enolato, 445
  en la reacción de Grignard, 282
2-Bromobutano:
  eliminación, 453
  proyección de Fischer de los enantiómeros, 133
(*R*)-2-Bromobutano, reacción con arilcupratos de litio, 453
2-Bromobutanonitrilo, reacción con borohidruro de litio, 455
Bromociclohexano:
  electrorreducción, 1037
  reacción con trietilborohidruro de litio, 455
3-Bromociclohexeno, 918
Bromocinc acetato de etilo, 285
Bromocincacetato de metilo, 280
α-Bromoésteres, reacción con cinc, 451
Bromoetano, 525
  constantes físicas, 58
  electrorreducción, 1037
  reacción con sulfuro de hidrógeno, 435
Bromoetanoato de etilo, 285, 333
  reacción con enaminas, 450
Bromoetanoato de metilo, reacción con cinc, 280
o-Bromofluorobenceno, 683
4-Bromoheptano, deshidrohalogenación, 493
2-Bromoheptano, etanólisis, 398
Bromometano:
  en la alquilación de compuestos aromáticos, 638
  constantes físicas, 58
  a partir de la ruptura de éteres, 429-430
α-Bromonaftaleno, 698
m-Bromonitrobenceno, 644
o-Bromonitrobenceno, 644
p-Bromonitrobenceno, 644
1-Bromooctano, 438
  deshidrohalogenación, 493
(+)-2-Bromopentano, 466
2-Bromopentano, eliminación, 483
1-Bromopropano:
  en la alquilación de benceno, 666
  preparación, 420
  reacción con:
    ion acetiluro, 454
    tioles, 433
2-Bromopropano:
  cinética de la eliminación, 472
  eliminación, 472, 486-487
  eliminación frente a sustitución, 417
2-Bromopropano:
  etanólisis, 489
    reacción con:
      iones tiolato, 487
      tiocianato sódico, 434
  en la reacción de Grignard, 282
(*R*)-2-Bromopropanoato, reacción con hidróxido sódico, 418
3-Bromopropeno (bromuro de alilo), 561
  adición de bromuro de hidrógeno, 538
2-(3-Bromopropil) ciclopentanona, 370
N-Bromosuccinimida, reacción con alquenos, 918
m-Bromotolueno, 626
o-Bromotolueno, 626
p-Bromotolueno, 626, 628
Bromotriclorometano, adición radicalaria a alquenos, 926
Bromuro de bencilfenacilmetilsulfonio, transposición 963
Bromuro de bencilo:
  reacción con:
    carbaniones enolato, 448
    trifenilfosfina, 442
Bromuro de benciltrifenilfosfonio, 442
Bromuro de benzoílo, 5
Bromuro de *p*-bromofenacilo, 432
Bromuro de butilmagnesio:
  reacción con:
    ésteres, 356
    oxiranos, 452
Bromuro de cianógeno, su papel en la ruptura de péptidos, 837
Bromuro de ciclopentadienilmagnesio, 676
Bromuro de dimetil-2-butilsulfonio, 484
Bromuro de dimetilisopropilsulfonio, eliminación, 488
Bromuro de dimetilsulfonio, eliminación, 488
Bromuro de etilmagnesio, 281
  reacción con ésteres, 355
Bromuro de fenilmagnesio, 280, 672
  reacción con:
    cetonas, 586
    compuestos carbonílicos α, β-insaturados, 586-591
    ésteres, 355
    nitrilos, 308
Bromuro de hidrógeno:
  adición a:
    alquenos, 525
    alquenos, efecto de los peróxidos, 539
    dienos conjugados, 593
  adición radicalaria a alquenos, 925
  reacción con:
    alcholes, 420
    glicósidos acetilados, 794
Bromuro de metilmagnesio, 297, 355
Bromuro de metiltrifenilfosfonio, 300
Bromuro de neoestigmina, 377
Bromuro de propilmagnesio, 284
Bromuro férrico como catalizador para la bromación de compuestos aromáticos, 625
Brönsted, ácidos de (*ver* Ácidos de Brönsted-Lowry)
Brosilatos de 2-norbornilo:
  solvólisis del endo-, 957
  solvólisis del exo-, con participación de grupo vecino, 957-958
Brown y la síntesis de alquilboranos, 547
Brucina:
  estructura, 349
  en la resolución de ácidos racémicos, 349
  de α-aminoácidos, 832
Bulvaleno, 981-982
1,3-Butadieno, 42, 561
  adición de:
    cloruro de hidrógeno, 592
    halogenuros de hidrógeno, 593
1,3-Butadieno:
  cinética de la adición, 594
  configuración electrónica y de orbitales, 605
  energía de resonancia, 234
  longitudes de enlace, 235
  como precursor de tiofeno, 707
  preparación, 501
  reacción con pentacarbonil hierro, 563
  en la reacción de Diels-Alder, 596, 598
    en la síntesis de piridinas, 709
Butadieno-ciclobuteno, interconversión, 970
Butanal, 507
  adición radicalaria a alquenos, 926
  constantes físicas, 60
  preparación a partir de propeno, 565
  en la reacción aldólica, 293
  reacción con alcoholes, 263
1-Butanamina, constantes físicas, 56
Butano, 32
  conformaciones, 105-107
  constantes físicas, 33
  modelo molecular, 96
  oxidación radicalaria, 927
  población de confórmeros, 107-108
Butanoato de metilo, constantes físicas, 65
Butanodial, 309
1,4-Butanodiamina, 56
1-Butanol, 47, 351
  constantes físicas, 49
  deshidratación, 490
  oxidación, 507
  preparación a partir de 1-clorobutano, 425
  reacción con:
    bromuro de hidrógeno, 420
    cloruro de hidrógeno, 420
    cloruros de sulfonilo, 373
    oxicloruro de fósforo, 375
  en la transesterificación, 336
2-Butanol, 455
  constantes físicas, 49
  preparación:
    con halogenuros organomagnésicos, 281
    por reducción de cetonas, 271
  preparacian industrial a partir del buteno por hidratación, 542
  propiedades de simetría, 122
(*S*)-2-Butanol, proyección de Fischer, 133
2-Butanona:
  constantes físicas, 60
  reacción con alcoholes, 263
  reducción con hidruros, 271
  en la síntesis de quiloninas, 710
  utilización, 254
Butanonitrilo, 455
Butanos isómeros, 32
3-Buten-2-ona, electrorreducción, 1041
2-Butenal, 294
  reacción con reactivos de Grignard, 591
2-Butenamida, 64
1-(3-Butenil) ciclohexeno, 42
1-Buteno, 40, 425, 484, 498, 500
  constantes físicas, 40
  deshidrogenación, 501
  hidratación, 542
2-Buteno, 40, 482, 485, 500
  adición de cloro, 532
  hidratación, 542
  hidrogenación catalítica, 557
  isómeros cis-trans, 97
cis-2-Buteno [*ver* (*Z*)-2-Buteno]
(*E*)-2-Buteno, 97, 100, 495
  adición de:
    bromo, estereoespecificidad, 533
    cloro, 536
  constantes físicas, 40, 97
trans-2-Buteno [(*ver* (*E*)-2-Buteno]
(*Z*)-2-Buteno, 97, 100.
  adición de:
    bromo estereoespecificidad, 533

(*Z*)-2-Buteno:
metileno, fotolítica, 1023-1024
constantes físicas, 40, 97
oximercuriación-reducción, 545
E-Butenodioato de dimetilo en la reacción de Diels-Alder, 598
Butilbenceno, 453
terc-Butilbenceno, 666
yodación por taliación, 662
sulfonación, 660
4-*terc*-Butilciclohexanocarboxilato de etilo, 385
4-*terc*-Butilciclohexanona, estereoselectividad de la reducción con hidruros, 273-274
4-*terc*-Butilciclohexeno, 479
terc-Butildimetilamina, 496
terc-Butil etil éter, 414, 426, 489
terc-Butil hexil éter, 427
Butil-litio, 280, 447, 453
terc-Butil-litio, 284, 357
Butilmalonato de dietilo, hidrólisis y descarboxilación, 446
terc-Butil metil éter, 426
2-*terc*-Butil-4-metoxifenol, 913
3-*terc*-Butil-4-metoxifenol, 913
3-*terc*-Butil-1,3-pentadieno, isómeros *Z* y *E*, 102
3-*terc*-Butil-2,2,4,4-tetrametil-3-pentanol, 284
Butilsodio, 453
1-Butino, constantes físicas, 45
2-Butino, 45
adición de cloruro de hidrógeno, 541
constantes físicas, 46
Butinodioato de dietilo:
como dipolarófilo, 602
en la reacción de Diels-Alder, 597
Butinodioato de dimetilo, 333
Butinodioato dipotásico, 333
Butiraldehído (*ver* Butanal)
γ-Butirolactona, 333
(*ver también* 2-Oxaciclopentanona)
Butoxibutano, constantes físicas, 53
terc-Butoxicarbonilglicina, formación y reacción, 843
terc-Butóxido potásico, reacción con ésteres sulfónicos, 427
Butóxido sódico, 427
terc-Butóxido sódico, 426

Cabeza de puente, átomos de carbono, 118
Cadaverina (*ver* 1,5-Pentanodiamina)
Cadineno, 571
Cafeína, 55
Cahn, Ingold, Prelog, sistema de prioridad para la nomenclatura, 100
utilización en la configuración absoluta, 124
Cahn, reglas de prioridad en la nomenclatura, 100
Calcona, espectros, 318
Calor de combustión de cicloalcanos, 108-109
Calor de hidrogenación del cicloocteno, 632
Calor de reacción (*ver también* Entalpía de reacción), 88
hidrogenación de alquenos, 234
Calor de las reacciones, 237
Calvin, ciclo, en fotosíntesis, 811-812
Campo magnético en espectros de RMN, 144
Canfeno, adición de cloruro de hidrógeno, 957
Cannizzaro, reacción de, 275-276
Caña de azúcar, 772
Captadores de radicales, 913
Carbaniones (*ver también* Carbaniones enolato)
estructura tetraédrica, 240
como intermedios en las eliminaciones E_1cB, 474
como intermedios de vida corta, 240
de nitrilos, 298
de nitroalcanos, 299
Carbeno, a partir de la fotólisis del diazometano, 1023
Carbenoide, definición, 553
Carbenos, 471
adición:
a alquenos, 552-553
estereoespecificidad, 553
definición, 552
geometría, 241
como intermedios reactivos, 241
como intermedios de transposiciones, 946-948
preparación, 552
Carbinolaminas, 301
Carbocationes:
adición de alquenos, 554
en las alquilaciones de Friedel-Crafts, transposición, 665
correlación de la estabilidad con las velocidades en el mecanismo S_N1, 403-406
efecto de la estabilidad en la orientación de la adición, 530
estabilización por grupos alquilo, 245
estabilización por resonancia, 404
fragmentación, 510
insaturados, formados en la adición a dienos conjugados, 593
como intermedios, 240, 244
en adiciones electrófilas, 525-526
en eliminaciones E_1, 473
en las reacciones S_N1, 392, 397
en las sustituciones electrófilas aromáticas, 636, 666
no clásicos, 958
planos, estructura trigonal, 240
propiedades de simetría, 397
relación estructura-estabilidad, 245
transposiciones, 938-946
Carbohidratos, 254, 767
clasificación *D,L*, 768
definición, 767
como hemiacetales cíclicos, 264
oligosacáridos, 795-799
oxidación con peryodato, 779
relación con la caries dental, 779
(*ver también* Sacáridos, Monosacáridos, Disacáridos, Polisacáridos, Aldosas, Hexosas)
6-Carbometoxi-5-metil-3-heptenodioato de dimetilo, 589
Carbonato de dimetilo, reacción con reactivos organomagnésicos, 355
Carbonato potásico, 341
Carbonatos, ésteres:
en la reacción de Claisen, 364
reacción con reactivos organometálicos, 355
Carbono:
capacidad combinatoria, 4
configuración electrónica, 76
dióxido de carbono marcado con ^{14}C en la fotosíntesis, 811
electronegatividad, 17
estados de oxidación, 23, 24
isótopo ^{13}C en espectrometría de masas, 142
marcaje con ^{14}C, 571
modelo tetraédrico tridimensional de los compuestos, 6
tetracoordinado, 79
tetravalente, 5
Carbono α (*ver* Aldehídos, Cetonas, Esteres, etc.)
Carbono asimétrico, 123
Carbono-13, espectroscopía de RMN, 144
N-Carboxianhídrido derivado (NCA) de un aminoácido, 845
Carboxipeptidasa, hidrólisis del grupo amida de un aminoácido C-terminal, 836
Carbowax, 1010
Carburo de calcio, 504, 561
Carcinógenos, 701-703
arenos, 702
azocompuestos, 703
cloruro de vinilo, 542, 998
N-nitrosoaminas, 439
Careno, 570
Carga formal, 18, 228
Cariofileno, 571, 982
β-Caroteno, 574
color, 615
Carotenoides, 574
Catálisis:
ácida en la adición nucleófila a aldehídos y cetonas, 256
por complejos de metales de transición, 562
por enzimas, 854-857
heterogénea, 563
en la hidrogenación, 556
homogénea, 563
en la inserción de monóxido de carbono, 564-567
intermedios carbonílicos metálicos, 565
en la polimerización catiónica, 555
su utilización, 21
Catálisis ácida:
adición nucleófila a grupos carbonilo, 257
deshidratación de alcoholes, 489-492
esterificación, 332
formación de acetales, 266
Catalizadores de transferencia de fase, 452
Catecol (*ver* 1,2-Dihidroxibenceno)
Catenano, 931
Catión alilo, 593
Catión cicloheptatrienilo (catión tropilio), 631
Catión ciclopentadienilo, 631
Catión ciclopropenilo, 631
Catión iminio como intermedio inestable, 309
Catión metilo, ángulos de enlace y planaridad, 86
Catión molecular, en espectros de masas, 14, 142
Catión neopentilo, transposición, 937
Catión norbornilo, 958-959
Catión radical, en espectros de masas, 142
Catión tropilio (*ver* Catión cicloheptatrienilo)
Cationes arilo, como intermedios de reacción, 678, 681-683
Cationes, nomenclatura, 68
Cationes vinilo, como intermedios en la adición electrófila a alquinos, 528
Caucho:
butílico, 998
efecto de la configuración en las propiedades físicas, 990
gutapercha, constantes físicas, 990
natural, 570, 988
propiedades físicas, 987
vulcanización, 988
Cecropia, hormona juvenil, 895
Cefalinas:
estructura, 873
como surfactantes, 873
Celobiosa:
enlace β-glucosídico, 798
a partir de la hidrólisis parcial de la celulosa, 798
Celofán, 1006
Células electroquímicas:
ánodo, 1034
cátodo, 1034
corriente eficaz, 1036
disolventes: acetonitrilo y dimetilformamida, 1036
divisores de células, 1034
electrodos: grafito, plomo, mercurio, platino, 1034
electrólito, 1034

Celulosa:
  estructura, 802
  fibras de algodón, 1005
  hidrólisis con enzimas, 803
Celulosa-lignina, propiedades físicas, 987
Centro quiral, 123
Centro de simetría, 122
Centros quirales múltiples, 127-130
Cera de abeja, 870
Cera de carnauba, 870
Ceras, 870
Cerotato de miricilo, en la cera de carnauba, 870
Cetales, como grupos protectores de grupos carbonilo, 430
Ceteno, 331
Cetenos:
  como intermedios en transposiciones, 947
  reacción con disolventes próticos, 947
β-Cetoácidos, descarboxilación, 367, 369-370
β-Cetoésteres:
  cíclicos, formación, 363
  formación por condensación de Claisen, 360
  ruptura, 367-369
  en síntesis de piridinas, 709
α-Cetoglutarato, 385, 816
Cetohexosa, 768
Cetonas:
  adición de:
    alcoholes, 263-266
    aminas primarias, 301-302
    halogenuros organomagnésicos, 281-284
    reactivos organocíncicos, 284-285
    tioles, 270
  adición nucleófila, 256
  aniones enolato, 287-288
  constantes físicas (tabla), 60
  descarbonilación fotolítica, 1021
  enolización, 287-288
  formación de la osazona de α-hidroxicetonas, 785
  fotoeliminación, 1022
  fotoexcitadas, como abstractores de hidrógeno, 1019
  fotólisis, 1020-1023
  hidrogenación catalítica, 557
  impedimento estérico en sus reacciones, 257
  α,β-insaturadas, reducción con litio, 930
  marcadas con ^{18}O, en reacciones con peroxiácidos, 953
  nomenclatura, 58-60, 68
    preparación:
      por adición de reactivos de Grignard a nitrilos, 307
      por descarboxilación de β-cetoácidos, 367
      a partir de hidroperóxidos de alquilo, 927
      por oxidación de aductos de trialquilboranos-monóxido de carbono, 956-957
      por oxidación de alcoholes secundarios, 505
  preparación de enaminas, 450
  reacción aldólica, 292-293
    reacción con:
      aminas, 301-302
      iluros de fósforo, 299-300
      peroxiácidos, 953
      reactivos nucleófilos, 257
  reacción de Mannich, 308-309
  reacciones iniciadas con base, 217
  reducción:
    con hidruros metálicos, 271-274
      estereoquímica de la reducción de cetonas cíclicas, 273-274
    con metales, 929-930
  reducción de cetonas aromáticas:
    de Clemmensen, 671
Cetonas:
    de Wolff-Kishner, 671
2-Cetosas, oxidación, 777
Cetoximas, transposición, 951
Cianato amónico, conversión en urea, 4
Cianhidrina, constantes de equilibrio de formación (tabla), 260
  reacción en la síntesis de Strecker, 830
β-Cianoalanina, 827
Cianoborohidruro sódico, 308
Cianoetanoato de etilo, pK_a, 444
Cianuro de benzoílo, 5
Cianuro de hidrógeno:
  adición a aldehídos y cetonas, 22, 258-261
    mecanismo, 259
  reacción con aldosas, 783, 789, 790
Cianuro de hidrógeno-^{14}C, en la formación de aldosa-1-^{14}C, 789
Cianuro sódico, 451-452
Cianuro de tetrabutilamonio, 452
Ciclación:
  por adición de carbocationes a alquenos, 555
  por adición conjugada a compuestos carbonílicos α, β-insaturados, 590-591
  por cicloadición, 596-602
  por electrorreducción de dihalogenuros, 1038
  de ésteres dicarboxílicos, 363
  por hidrodimerización, 1042
  por reacción aldólica, 295
Ciclamato sódico, 772
Ciclitoles, 771
Ciclo de los ácidos tricarboxílicos, 384
Ciclo estereoquímico, en un mecanismo S_N2, 396
Cicloadiciones:
  Diels-Alder, 596-601
  fotoquímicas de alquenos, 1025-1026
Cicloalcanos, 32
  calores de combustión (tabla), 109
  conformaciones, 107-119
  constantes físicas (tabla), 33
  energía de tensión a partir de los calores de combustión, 108-109
  fórmula empírica, 32
  nomenclatura IUPAC, 35-39
Cicloalquenos, 120
  constantes físicas (tabla), 40
  definición, 39-43
Cicloalquilos, proporción de sustitución nucleófila en derivados, 407
Cicloalquinos, 120
Ciclobutadieno, 631
  producido por fotólisis a 77° K, 1024
Ciclobutano, 120
  calor de combustión y energía de tensión, 109
  conformación, 116
  constantes físicas, 33
  orbitales moleculares, 973
1,1-Ciclobutanodicarboxilato de dietilo, síntesis, 446
Ciclobutanol, por reducción de la ciclobutanona, 271
Ciclobutanona, reducción con hidruros, 271
Ciclobutanos, por adición fotoquímica de alquenos, 1025
Ciclobutil fenil cetona, 357
Ciclodecano:
  calores de combustión y energía de tensión, 109
  conformación, 117
Ciclodextrinas, 801
Ciclododecatetraeno, 975
Cicloheptano:
  calor de combustión y energía de tensión, 109
Cicloheptano:
  constantes físicas, 33
Cicloheptanona, 1045
  reducción mediante sodio, 930
Ciclohexadienilo, estabilización por resonancia de los cationes, 638-639
1,3-Ciclohexadieno, 493-494
  calor de hidrogenación, 627-628
2,4-Ciclohexadienona, forma ceto del fenol, 287-288
2,5-Ciclohexadienonas, fototransposición, 1028
Ciclohexanamina, constantes físicas, 56
Ciclohexano, 30, 455
  ausencia de tensión angular, 109
  calores de combustión y energía de tensión, 109
  conformación bote, 110-111
  conformación silla, 109-112
  constantes físicas, 33
  deshidrogenación, 501
  energía relativa de las conformaciones, 110
  enlaces axiales, 112-115
  enlaces ecuatoriales, 111-115
  interacciones de hidrógenos no debidas a enlace, 110
  interconversión de conformaciones silla, 112-113
  proyección de Newman, 110
  sustituidos, energía de interconversión (tabla), 115
  tensión de torsión, 109
    conformación de bote torcido, 110-111
Ciclohexano, formación por reacción S_N intramolecular, 417
Ciclohexanocarboxilato de metilo, 355
trans-1,2-Ciclohexanodiol, 550
Ciclohexanol, 544
  constantes físicas, 49
  deshidratación, 491
Ciclohexanona:
  alquilación, 450
  constantes físicas, 60
  enolización, 287
  estructuras tautómeras, 230
    reacción de Wittg, 299
  formación de enaminas, 450
  oxima, 305
  reacción con:
    alcoholes, 265
    aminas, 305
    aminas secundarias, 302
    peroxiácidos, 953
  en reacciones aldólicas, 293, 297
Ciclohexanona, oxima, 305
N-(1-Ciclohexenil) pirrolidina, 302
Ciclohexeno, 120, 494, 596
  adición, de yoduro de hidrógeno, 538
  autooxidación, 928
  calor de hidrogenación, 628
  constantes físicas, 40
  formación, 491
  oximercuriación-reducción, 544
  ozonólisis, 558
  reacción con:
    ácido perfórmico, 550
    N-bromosuccinimida, 918
    carbenos y carbenoides, 553
  de yodo, 533
2-Ciclohexil-2-propanol, 355
Ciclohexilamina (*ver* Ciclohexanamina)
1-Ciclohexilciclohexeno, 494
Ciclohexiletanonitrilo, 370
Ciclohexilmetanol, preparación *vía* halogenuro organomagnésico, 282
Ciclooctano, calor de combustión y energía de tensión, 109
  constantes físicas, 33
Ciclooctanol, oxidación, 505

Ciclooctanona, 505
1,3,5,7-Ciclooctatetraeno, calor de hidrogenación, 632
descripción de los orbitales moleculares, 632
Cicloocteno, 120
calor de hidrogenación, 632
Ciclopentadecano, calor de combustrión y energía de tensión, 109
Ciclopentadieno, 593
constantes físicas, 40
a partir de su dímero, 600
reacción de Diels-Alder, 597-599
Ciclopentano, 30
calor de combustión y energía de tensión, 109
conformación, 116
constantes físicas, 33
tensión del ángulo de enlace, 108
Ciclopentano, formación por reacción S_N intramolecular, 417
Ciclopentanocarboxilato de isoamilo, 962
Ciclopentanol, constantes físicas, 49
Ciclopenteno, hidroboración, 956
constantes físicas, 40
oximercuriación-reducción, 545
Ciclopentil metil cetona, síntesis, 446
Ciclopentilmetanal, reducción, 276
Ciclopentilmetanol, 276
Ciclopropano, 30
como anestésico, 431
calor de combustión y energía de tensión, 109, 249
constantes físicas, 33
enlaces curvados, 115
estructura, 11
orbitales, 121
tensión angular, 108
Ciclopropano, formación por reacción S_N intramolecular, 417
reacción de carbenos con alquenos, 552-553, 1023
Ciclopropanonas, como intermedios de la transposición de Favorskii, 962
Ciclopropeno, 120, 497
formación por eliminación de Hofmann, 496
Ciclopropil etil éter (*ver* Etoxiciclopropano)
CIDNP, 917
p-Cimeno, 663
Cinamaldehído (*ver* 3-Fenil-2-propenal)
Cinamaldoxima, 509
Cinamonitrilo, 509
Cinc, 280,285
complejos con porfirinas, 567
dimerización en la reducción con, 930
reacción con diyodometano, 553
Cinética, 246 (*ver también* Velocidades de reacción)
de la halogenación de compuestos carbonílicos, 290
de la reacción S_N1, 391
de la reacción S_N2, 393
cis, prefijo, 98
L-Cisteína:
desulfuración, 838
pK_a, 829
solubilidad en agua, 824
uniones disulfuro, 832
L-Cistina, ruptura del enlace disulfuro, 838
Citidina, 805
Citosina, 704, 806
en ADN, 860
enlaces de hidrógeno con la guanina, 860
Citral, 2295, 893
Citronelal, 570
Claisen inversa, reacción de, 367-369
Claisen, reacción de condensación, 359, 360
acetil coenzima A, 571-574
Claisen, reacción de condensación:
mecanismo, 361
en síntesis biológicas, 366-367
Claisen, reacción inversa, 367
Claisen, transposición del aril alil éteres, 968
Clemmensen, reducción de compuestos carbonílicos, 671, 688
Cloración:
de alcanos, 422
selectividad de los hidrógenos, 914
de alquenos, 40-41
con *N*-clorosuccinimida, 919
de compuestos aromáticos, 641
fotoquímica del tolueno, 686
del metano, 917
Clorhidrina etilénica (*ver* 2-cloroetanol)
Cloro:
adición a:
alquenos y alquinos, 532-536
dienos conjugados, 593
efecto inductivo, 219
enlace covalente, 8
picos isotópicos en los espectros de masas, 143
reacción fotoquímica con:
alcanos, 22
metano, 423
en la sustitución aromática del benceno, 22, 641
1-Cloro-2-buteno, 592
3-Cloro-1-buteno, 592
(*Z*)-2-Cloro-2-buteno, 541
1-Cloro-2-deuterio-1-fenilpropano, 540
Cloroacetamida (*ver* Cloroetanamida)
Cloroacetato de etilo (*ver* Cloroetanoato de etilo)
Clorobenceno, 280
constantes físicas, 58
momento dipolar, 644
nitración, 644
reacción con amoniaco, 678
sulfonación, 659
sustitución nucleófila, 678
8-Clorobiciclo[3.2.1]octano, 118
4-Clorobutanamina, ciclación, 417
1-Clorobutano, 421, 427
constantes físicas, 58
preparación, 421
reacción con:
alcóxidos, 426
litio, 280
3-Clorobutanonitrilo, 65
Clorocarbeno, 553
Clorociclohexano, en la reacción de Grignard, 282
2-Clorociclohexanol, 427
trans-2-Clorocicloexanol, 466
3-Clorociclohexanona, 58
1,2-^{14}C-2-Clorociclohexanona, transposición catalizada con una base fuerte, 962
α-Clorodiciclohexil cetona, transposición de Favorskii, 961
1-Cloro-1,2-difenilpropano, eliminación, 476
eritro-1-Cloro-1,2-difenilpropano, estereoespecificidad de la eliminación, 477
treo-1-Cloro-1,2-difenilpropano, estereoespecificidad de la eliminación, 477
1-Cloro-1,1-difenil-2-propanona, transposición de Favorskii, 961
2-Cloro-1,2-difeniletanamina, 438
1-Cloro-2,2-dimetilpropano, formación, 421
Cloroeranamida, 346
2-Cloroespiro[4.5]decano, 118
Cloroetano:
constantes físicas, 58
efecto inductivo del cloro, 218
momento dipolar, 251
Cloroetano:
preparación a partir de eteno, 422
reacción con hidróxido sódico, 392
en la reacción de sustitución nucleófila, 239
Cloroetanoato de etilo, 346
2-Cloroetanol, 428, 437, 537
formación de oxirano, 417
Cloroetano, 541
constantes físicas, 58
dehidrohalogenación, 501
a partir de eteno, 561
momento dipolar, 251
preparación a partir de eteno, 239
4-Cloro-1-fenilbutano, ciclación, 696
(*R*)-1-Cloro-1-feniletano, reacción con deuteruro, 455
1-(3-Clorofenil)etanol, 283
1-Cloro-1-fenilpropeno, 541
p-Clorofenilpropinoato de metilo, reducción electroquímica, 1032-1034
Clorofila, 279, 567
papel en la fotosíntesis, 811
Cloroformiato de bencilo:
formación, 843
reacción con grupos amino, 843
Cloroformiato de isobutilo, reacción con grupos carboxilo, 844
Cloroformo (*ver* Triclorometano)
1-Clorohexano, hidrólisis, 418
Clorometano:
en la alquilación del benceno, 665
ángulos de enlace, 83-84
constantes físicas, 58
preparación por cloración del metano, 423
propiedades de simetría, 122
reacción de sustitución nucleófila:
con amoniaco, 437
con ion hidróxido, constante de equilibrio, 241
teoría VSEPR y su estructura, 85
Clorometilación de compuestos aromáticos, 673
1-Cloro-2-metilbutano, ópticamente activo, cloración, 923
1-Cloro-3-metil-2-buteno, 593
2-Cloro-2-metilbutano, reacción con hidróxido, 488
3-Cloro-3-metil-1-buteno, 593
Clorometil etil éter, 405
Clorometil metil éter, como protector de grupos hidróxilo, 887-888
2-Cloro-2-metilpropano, 538
alquilación del benceno, 666
constantes físicas, 58
etanólisis, 489
en la reacción de Grignard, 283
sustitución nucleófila con agua, 391-392
m-Cloronitrobenceno, 641, 644
o-Cloronitrobenceno, 641, 644
p-Cloronitrobenceno, 641, 644
1-Clorooctano, reacción con ion cianuro, 452
(*R*)-2-Clorooctano, 421
(*S*)-2-Clorooctano, 421
1-Cloro-2-oxabutano, etanólisis, 405
1-Cloropentano, 453
Cloropreno, 561
2-Cloropropano, 439, 530
constantes físicas, 58
1-Cloropropano, constantes físicas, 58
1-Cloro-2-propanol:
formación, 537
reacción con una base fuerte, 549
2-Cloropropeno, 530
3-Cloropropeno (cloruro de alilo), 561
constantes físicas, 58
N-Clorosuccinimida, 918
1-Cloro-3-tiapentano, hidrólisis, 417
p-Clorotolueno, 682
reacción con hidróxido sódico, 684

o-Clorotolueno, oxidación del grupo metilo, 691
m-Clorotolueno, reacción con amiduro sódico, 684
Clorotrifenilmetano, reacción con borohidruro, 455
3-Cloro-1,1,1-trifenilpropano, deshidrohalogenación, 493
Clorotrimetilsilano, como reactivo electrófilo, 449
Cloruro amónico, 54
  en el desarrollo de las reacciones de Grignard, 282
Cloruro de acetilo (*ver* Cloruro de etanoilo)
Cloruro de alilo (*ver* 3-Cloropropeno)
Cloruro de aluminio:
  como ácido de Lewis, 214
  como catalizador ácido de Lewis de la reacción de Friedel-Crafts, 635
  catalizador de:
    alquilación de alquenos, 555
    polimerización, 554
    reacción de Friedel-Crafts, 665-666
  iniciador en la polimerización, 994
Cloruro de antimonio como ácido de Lewis, 214
Cloruro de bencenodiazonio, 439
  acoplamiento con fenol, 662
Cloruro de bencenosulfonilo, 373
Cloruro de bencilmagnesio, 280
Cloruro de bencilo, 438, 673
  hidrólisis, 424
  preparación a partir de tolueno, 424
  reacción con:
    carbaniones enolato, 446
    hidruro, 455
    ion cianuro, 451
    sulfito sódico, 434
Cloruro de benciltrifenilfosfonio, 300
Cloruro de benzoílo, 5, 62, 365
  en la acilación de Friedel-Crafts, 669
  reacción con:
    naftaleno, 798
    derivados de azufre, 343
  reducción, 351
Cloruro de butanoilo, 351
  preparación, 328
Cloruro de *terc*-butilo (*ver* 2-Cloro-2-metilpropano)
Cloruro de cadmio, 280
Cloruro de carbonilo (fosgeno), reacción con alcoholes para formar cloroformiatos de alquilo, 843
Cloruro de ciclobutanocarbonilo, 357
Cloruro de ciclohexanocarbonilo, 346
Cloruro de clorosulfurilo, 946
Cloruro de cobre (II), 566
Cloruro de dansilo (cloruro de 1-dimetilaminonaftaleno-5-sulfonilo), uso en la identificación de aminoácidos N-terminales, 835
Cloruro de dimetilamonio, 54
Cloruro de *N,N*-dimetil-*N,N*-dioctadecilamonio, 342
Cloruro de *N,N*-dimetilformamidinio, 329
  como intermedio en la preparación de cloruros de acilo, 329
Cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo, 335
Cloruro de etanoilo (cloruro de acetilo), 59
  preparación, 310
  reacción con:
    alcoholes terciarios, 317
    tioles, 325
Cloruro estánnico:
  como ácido de Lewis, 877
  iniciador de polimerización, 993
Cloruro de etilmagnesio, 280
  oxidación a tetraetilplomo, 1037
Cloruro de fenilacetilo, como agente acilante del benceno, 669
Cloruro de 4-fenilbutanoilo, ciclación, 671
Cloruro de 3-fenilpropanoilo, ciclación, 671
Cloruro férrico:
  como ácido de Lewis, 214
  en la formación del ferroceno, 675
Cloruro de heptanoilo, 330
Cloruro de hexanoilo, en acilación de enaminas, 449
Cloruro de hidrógeno:
  adición a:
    alquenos, 22, 526-527
    alquinos, 530
    dienos conjugados, 592
  reacción con:
    alcoholes, 419-420
    aminas, 54
Cloruro de isobornilo, 957
Cloruro de mentilo, eliminación, 480
Cloruro de mercurio (I) electrodo de calomelanos, 1033
Cloruro de mercurio (II), 280
  como ácido de Lewis, 214
Cloruro de *o*-metilbencilo, 421
Cloruro de 3-metilbutanoilo, reacción con azida sódica, 950
Cloruro de *N*-metilnicotinamida, electrorreducción, 1013
Cloruro de 2-metilpropanoilo, reacción con aminas, 346
Cloruro de α-naftoilo, reacción con diazometano, 947
Cloruro de neomentilo, eliminación, 458
Cloruro de *p*-nitrobencilo, electrorreducción, 1037
Cloruro de *p*-nitrobenzoilo, 328
Cloruro de oxalilo, reacción con peróxido de hidrógeno y perileno, 1030
Cloruro de paladio, catalizador para la oxidación de alquenos, 566-567
Cloruro de piridinio, 330
Cloruro de pivaloílo (*ver* Cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo)
Cloruro de propanoilo, 62, 330, 365
  en la acilación de Friedel-Crafts, 671
Cloruro de tetrabutilamonio, como catalizador de transferencia de fase, 452
Cloruro de tetrametilamonio, como electrólito en células electroquímicas, 1036
Cloruro de tionilo, 329, 335, 346, 372, 421
  como agente deshidratante, 508
  en la deshidratación de alcoholes, 491
  en la preparación de sulfitos de dialquilo, 372
  reacción con:
    ácidos carboxílicos, 327, 334
    ácidos sulfónicos, 373
    alcoholes, 420
Cloruro de *p*-toluenosulfonilo, 396
  reacción con:
    alcoholes, 373
    aminas, 373
Cloruro de tricloroetanoilo, reducción, 350
Cloruro de trifenilmetilo, reacción con plata, 907
Cloruro de trifluoroacetilo, 328
Cloruro de *N, N, N*-trimetiloctadecilamonio, 441
Cloruro de tris(trifenilfosfino)rodio (catalizador de Wilkinson), 563
Cloruro de tubocuranina, 440
Cloruro de vinilo, 541, 561
  en fibras acrílicas, 1007
  polimerización, 998
Cloruro de cinc, cromo ácido de Lewis, 214, 420
Cloruro sódico, enlace, 7
Cloruros de acilo (*ver también* Halogenuros de acilo)
Cloruro de acilo:
  preparación a partir de ácidos carboxílicos, 328
Cloruros de arilo, preparación por reacción de Sandmeyer, 921
Cloruros de sulfonilo, 372
  reacción con:
    alcoholes, 373
    amoniaco aminas, 373
CoASH (*ver* Coenzima A)
Cobalto, complejos con porfirinas, 568
Cobalto como catalizador, 565, 567
Cobre, complejos con porfirinas, 568
Cobre (I), sus sales como catalizadores en la reacción de Sandmeyer, 682, 921
Cocaína, 55
Codeína, 428
Código genético, 861
Codon en *m*-ARN, 862
Coenzima A:
  éster, 366
  estructura, 343
  en un tioéster, actuando como agente acilante, 344
Coenzima Q, 935
Coenzimas, 303
  acción, 857
  ácido lipoico, 858
  coenzima A, 343, 366
  dinucleótido de adenina y flavina, 809
  dinucleótido de adenina y nicotinamida, 277, 809, 857
  piridoxal, 303, 857
  tiamina, 705, 857
Colestanol, 875
Colesterol, 50, 875
  en las células animales, 874
  estructura, 875
  formación a partir de lanosterol, 878
  hidrogenación, 875
  posiciones α, β en el espacio de los sustituyentes, 876-877
  precursor de otros esteroides, 882
  purificación *vía* derivado dibromado, 495
Colesterol, 5,6-dibromuro, 495
Colina, 376
  constituyente de las esfingomielinas, 874
  constituyente de las lecitinas, 873
Colinesterasa, 376
  inhibidor, 377
Color como absorción en la región visible, 615-616
Colorante rojo N.° 2, 703
Colorantes azoicos, 663
  como carcinógenos, 703
Colorantes, síntesis, 663
Combustión analítica para la determinación de la fórmula empírica, 3, 141
Combustión de hidrocarburos, 87
Complejo π como intermedio de reacción, 646
Complejo de transferencia de carga benceno-yodo, 647
Complejos de Meisenheimer, 680
Complejos metal de transición-carbonilo, 563
Complejos platino-alqueno, 562
Compuestos de aril-litio, 672
Compuestos de ariltalio, sustitución nucleófila, 660
Compuestos aromáticos, 624
  acceso a las secuencias sintéticas, 685, 690
  acilación, 665, 668-671, 673-675
  alquilación, 665-668
  alquilación de Friedel-Crafts, 665-668
  clorometilación, 672
  estabilidad de los anillos, 626
  formación por deshidrogenación catalítica, 501
  formilación con monóxido de carbono, 674

Compuestos aromáticos:
halogenación, 656-658
halogenoalquilación, 673
heterocíclicos, 624, 703-714
hidrogenación catalítica, 556
hidroxialquilación, 672
nitración, 652-656
oxidación de las cadenas laterales, 690-692
policíclicos, 624
reducción de los anillos con metales alcalinos, 931-932
sustitución:
en la cadena lateral, 1046
electrófila, 635-637
nucleófila, 1045
sulfonación, 658-660
taliación, 660-662
Compuestos aromáticos policíclicos, 624, 695-701
formación por ciclación, 671
Compuestos bicíclicos, 118-119
nomenclatura, 118
como productos de la reacción de Diels-Alder, 599
Compuestos bifenílicos sustituidos, asimetría torsional, 131-132
Compuestos carbanionoides, 299
Compuestos carbonílicos, 57, 60 (*ver también* Aldehídos, Cetonas)
acidez, 288
adición nucleófila conjugada, 586-592
adición de reactivos nucleófilos carbonados, 279-285
derivados de identificación, 304
fotorreducción, 1019-1020
halogenación, 289-290
cinética, 290
racemización del carbono α, 290
α, β-insaturados, con reactivos organomágnésicos, 591
insaturados, reacciones de adición, 586-592
producción en la ozonólisis de alquenos, 558
reacción:
con aniones enolato, 457
en la síntesis de quinonas, 709
reacciones de adición nucleófila, 323-324
reducción con metales, 929
tautomería, constantes de equilibrio, 287
Compuestos carbonílicos α,β -insaturados, a partir de la deshidratación de compuestos β - hidroxicarbonílicos, 293-294
Compuestos cíclicos, preparación por reacciones S^N intramoleculares, 417-418
Compuestos 1,3-dicarbonílicos:
enolización, 287
pK_a (tabla), 444
Compuesto 1,4-dicarbonílicos, en la preparación de heterociclos, 707
Compuestos 1,5-dicarbonílicos, síntesis, 589
Compuestos espiránicos, 117
Compuestos heterocíclicos, adiciones 1,3-dipolares en su preparación, 602
Compuestos heterocíclicos aromáticos, 624, 703-714
aromaticidad, 705-706
descripción orbital-molecular, 631
electrorreducción, 1043
pentagonales, intermedios catiónicos en sus reacciones, 713
pentagonales, reacciones, 712-714
Compuestos β-hidroxicarbonílicos, deshidratación, 293-294
Compuestos macrocíclicos, formados mediante la reacción aciloínica, 931
Compuestos meso, 128
Compuestos con metilenos activos, 444
Compuestos organocádmicos:
con halogenuros de acilo, 357
preparación, 357
Compuestos organocíncicos:
adición a compuestos carbonílicos, 284
como carbenoides, 553
Compuestos organocúpricos, reacción con compuestos carbonílicos α, β-insaturados, 591-592
Compuestos organohalogenados:
constantes físicas, 57, 58
como disolventes, 57
como insecticidas, 57
como intermedios, 57
nomenclatura IUPAC, 57, 68
en la preparación de compuestos organometálicos, 280
reacción con sulfito sódico, 372
Compuestos organolíticos, 279
adición a carbonilos impedidos, 284-285
reacción con:
ácidos carboxílicos, 357-358
compuestos carbonílicos α, β-insaturados, 591
ésteres, 354-356
halogenuros de acilo, 357
Compuestos organomagnésicos, 280
Compuestos organomercúricos, 279
preparación a partir de alquenos, 543-545
Compuestos organometálicos, 278-285
carácter iónico de los enlaces carbono-metal, 279
polaridad, 279
preparación a partir de compuestos organohalogenados, 280
reacción con:
ácidos carboxílicos, 357-358
derivados de ácidos carboxílicos, 354-358
ésteres del ácido carbónico, 356
oxiranos, 452
Compuestos organometálicos de metales de transición, 562-568
transferencia del hidrógeno β al metal, 563
Compuestos organopotásicos, 279, 284
Compuestos organoselénicos, 500
Compuestos organosódicos, 280, 284
Compuestos organosulfurados (*ver* Tioles, Sulfuros, etc.)
Compuestos policíclicos, 117-120
tensionados, 122
Compuestos tricíclicos, 118
Condensación benzoínica, 317
Condensación de Knoevenagel, 385
Configuración absoluta, 124-125
Configuración electrónica de los átomos, 74-76
Configuración de enantiómeros, 124
Configuración *endo* de compuestos bicíclicos, 599
Configuración *exo*, de compuestos bicíclicos, 573
Configuraciones relativas, determinación, 125
Conformación, 105
Conformación cisoide, 598
Conformación:
compuestos cíclicos, 107-121
alternada, 105-106
eclipsada, 105-106
gauche, 106
Confórmeros, 105
Coniferina, 793
Conina, 498
Constante de disociación de ácidos:
del ácido acético, 209
efectos del disolvente, 214
Constante de velocidad, 246
Constantes de acoplamiento (*ver* Resonancia magnética nuclear)
Constantes de equilibrio, 215
de ácidos, 209-210
para tautomerías, 287
Constantes físicas (*ver* Hidrocarburos, Alcoholes, etc.)
Contracción de anillo en la desaminación de α-amino alcoholes, 941
por la transposición de Favorskii, 962
Control cinético en reacciones de adición, 594-595
Control termodinámico de los productos de adición, 594-595
Coordenada de reacción, 242
Cope, pirólisis de óxidos de aminas, 500
Cope, transposición de dienos, 968
Copolimerización, 995-997
de estireno y anhídrido maleico, 997
de estireno y butadieno, 997, 999
de isobuteno e isopreno, 998
Copolímero de fenol-formaldehído, 1001
Copolímeros, 985, 997
estireno-butadieno, 999
estireno-butadieno-acrilonitrilo, 999
Coprostanol, 875-876
18-Corona-6, complejo con el ion potasio, 411
Corticoides de las glándulas suprarrenales (ACTH), 883
Corticosterona, 883
Cortisona, síntesis total, 879
Correlación lineal de energía libre con la acidez, 649-651
Couper y los enlaces entre carbonos, 5
Craqueo, 504, 560
Cresoles (*ver* Hidroximetilbencenos)
Crick y la doble hélice del ADN, 858
[2.2.1]Criptando, complejo con el ion sodio, 411
Criptandos, como agentes complejantes de cationes, 411
Cristalización, 140
Cristalización fraccionada, 348
Cristalografía de rayos X, en la determinación de configuraciones absolutas, 126
Cromatografía, 140
utilización en el análisis de aminoácidos, 833
Cromatografía de gases combinada con espectrometría de masas, 516
Cromóforos en absorción ultravioleta y visible, 612-613
longitud de onda, 613-614
Crotonamida (*ver* 2-Butenamida)
«Crudo» de petróleo, como fuente de hidrocarburos, 31
Cruzamiento entre sistemas en la fotoemisión, 1017
Cuantos de energía, 1013
Cubano, 121
Cucaracha, feromona sexual, 896
Cumeno (*ver* Isopropilbenceno)
Curare, 440
alcaloides, 440
Curso estereoquímico:
del mecanismo S_N1, 397-398
del mecanismo S_N2, 394-396
Curtius, transposición de azidas de acilo, 950

Chichibabin, reacción de, 711
Chugaev, reacción de, 500

Dacron poliéster, 1007
cristalinidad, 989
Dadores de electrones, grupos, 220
efecto sobre la adición electrófila, 528
sustituyentes, en la sustitución aromática, 639
Dalton y la teoría atómica, 33
DBN (*ver* 1,5-Diazabiciclo [4,3,0]-5-noneno)
DDC (*ver N, N'* Diciclohexilcarbodiimida)

DDT (*ver* Diclorodifeniltricloroetano)
de Broglie y la teoría onda-partícula del electrón, 73
Debie, unidades de momento dipolar, 18
cis-Decalina (*ver cis*-Biciclo [4.4.0]decano)
trans-Decalina (*ver trans*-Biciclo [4.4.0]decano)
Decano, 35
constantes físicas, 33
1-Decanol, constantes físicas, 49
1-Deceno, constantes físicas, 40
p-Decilbencensulfonato sódico, 342
1-Decino, constantes físicas, 46
5-Decino, reducción con sodio, 930
Densidad electrónica a lo largo de los enlaces, 84
Derivados del ácido fosfórico, 371-374
Derivados del ácido sulfúrico, mono- y diésteres, 371-373
Descarbonilación:
de aldehídos, 960
de radicales acilo, 923
Descarboxilación:
del ácido mevalónico, 572-573
de ácidos 1,3-dicarboxílicos, 446
de α-cetoácidos, tiamina como coenzima, 857
de β-cetoácidos, 367, 369-370
oxidativa, 384
de radicales aciloxi, 923
Descripción orbital-molecular de la aromaticidad, 630-634
Deshalogenación mediante ion yoduro, 495
mediante cinc metal, 495
Deshidratación:
de alcoholes a alquenos, 489-492
de amidas y aldoximas a nitrilos, 508-509
de compuestos β-hidroxicarbonílicos, 293-294
de hidroxi compuestos en sistemas biológicos, 492
Deshidrogenación catalítica, 501
de alcoholes, 507
Deshidrogenación de cicloalcanos a compuestos aromáticos, 22, 502
Deshidrohalogenación, 492-494
E-Z, Designación de isómeros geométricos, 99-102
Deslignificación de la madera, proceso del sulfito y del sulfato en la fabricación del papel, 802
Deslocalización de carga del ion fenóxido, 232
Deslocalización de electrones (*ver* Electrones deslocalizados)
Deslocalización electrónica, 225-228
de electrones *sigma*, hiperconjugación, 235
entre grupos funcionales, 231-232
representación por estructuras resonantes, 228
requerimientos espaciales, 236
Desmosina, 827
Desmotroposantonina, 982
Desnaturalización de proteínas, 854
5-Desoxi-D-glucosa, 790
6-Desoxi-D-glucosa, 791
(D)-2-Desoxirribosa, usando nucleósidos, 769, 806
Desplazamiento químico en los espectros de RMN, 146-148
valores para los protones, 137-138
Destilación, 140
Desulfuración mediante hidrogenación catalítica, 837
Detergentes, 341, 658
aniónicos, 341
catiónicos, 342
neutros, 342
Deuteración mediante hidruro de litio y aluminio deuterado, 455
eritro-3-Deuterio-2-butanol, 545
treo-3-Deuterio-2-butanol, 545
(*E*)-1-Deuterio-1,2-difeniletено, 499
(*S*)-1-Deuterio-1-feniletano, 455
Deuterio, intercambio en la racemización de compuestos carbonílicos, 290-291
1-Deuterio-2-propanona, 291
Deuterio, uso en el estudio del mecanismo E_2, 472
2-Deuteriociclopentanol, 545
2-Deuteriopropano, 283
Deuterobenceno, 661
Dextrina, 801
Dextrorrotatorio, 123
Dextrosa (*ver* D-Glucosa)
Di-(4-aminociclohexil) metano en la preparación de quiana, 1007
2,6-Di-*terc*-butil-4-metilfenol, 913
Diagrama de correlación, análisis de la conversión butadieno-ciclo-buteno, 1029
Diagrama de energía potencial, 1017
Diagramas de energía potencial de moléculas diatómicas, 1017
Dialquilboranos, reacción con alquinos, 548-549
estéricamente impedidos, reacción con alquenos, 549
Dialquilcupratos de litio, 453
Diastereómeros, 127
ópticamente inactivos, 128
usados en la resolución de mezclas racémicas de enantiómeros, 128, 348
Diastereómeros aquirales, 128
1,5-Diazabiciclo[4.3.0]-5-noneno, 493
Diazoacetofenona, transposición con óxido de plata, 947
α-Diazocetonas, formación a partir de halogenuros de acilo, 947
transposición con óxido de plata, 947
Diazocompuesto, fotólisis, 553
Diazometano, 432-433
en adiciones 1,3-dipolares, 602
fotólisis para formar metilenos, 552, 1023
en la preparación de ésteres, 433
reacción con aldosas, 782
Dibencenocromo, 676
Dibencilmercurio, 280
Dibencilsulfóxido, reducción, 443
Diborano, 546-549, 958
como agente reductor de grupos carbonilo, 352-354, 457
preparación, 352
reacción con alquenos, 546-549
9,10-Dibromoantraceno, 699
1,5-Dibromobiciclo [3.2.1]octano, electrorreducción, 1038
dl-2,3-Dibromobutano, 533
meso-2,3-Dibromobutano, 534
deshalogenación, 494
1,4-Dibromobutano, en la dialquilación cíclica de carbaniones enolato, 446
trans-1,2-Dibromociclohexano, deshalogenación, 494
1,2-Dibromociclohexano, deshidrohalogenación, 493
3,4-Dibromociclopenteno, 593
3,5-Dibromociclopenteno, 593
1,10-Dibromodecano, 440
3,4-Dibromo-1,4-difenil-1-buteno, 595
1,2-Dibromo-1,2-difeniletano, 532
deshidrohalogenación, 501
dl-1,2-Dibromo-1,2-difeniletano, 535
1,3-Dibromo-1,3-dimetilciclobutano, electrorreducción, 1038
1,2-Dibromoetano, 532
preparación a partir de etilo, 422
reacción con:
sulfito sódico, 372
tioles, 433
2,3-Dibromo-2-fenilbutano, 535
(*E*)-3,4-Dibromo-3-hexeno, 537
2,2-Dibromopentano, 541
1,2-Dibromopropano, 536, 538
1,3-Dibromopropano, 538
reacción con:
carbaniones enolato, 446
ion cianuro, 451
Dibromuro de decametonio, 440
Dibutil éter, 427
Dibutilcuprato de litio, 453
Dicarbahexaborano, 958
1,3-Dicarbonílicos, compuestos:
enolización, 287
pK_a (tabla), 444
1,4-Dicarbonílicos, compuestos en la preparación de heterociclos, 707
1,5-Dicarbonílicos, compuestos, síntesis, 589
Diceteno, 387
1,3-Dicetonas:
producidas por condensación de cetona y éster, 365
ruptura, 368
α-Dicetonas, transposición del ácido bencílico, 963
N,N'-Diciclohexilcarbodiimida (DCC), 347
en la formación de péptidos, 844
en la oxidación de alcoholes, 506
N,N'-Diciclohexilurea, 347
Diciclopentadienilhierro, 676
Diciclopentadieno, 600
1,4-Dicloro-2-bureno, 593
7,7-Diclorobiciclo[4.1.0]heptano, 553
2,3-Diclorobutano, 532
meso-2,3-Diclorobutano, 536
3,4-Dicloro-1-buteno, 593
Diclorocarbeno:
formación, 552
reacción con:
alquenos, 553
fenol, 675
Diclorodifeniltricloroetano (DDT), 423
1,1-Dicloro-2,2-difluoroetano, 474
Diclorodifluorometano, 423
1,2-Dicloroetano:
deshidrohalogenación, 587
eliminación, 546
1,2-Dicloroeteno, momentos dipolares de sus isómeros, 18
cis-1,1-Dicloro-2-etil-3-metilciclopropano, 553
3,4-Dicloro-1-fenil-1-buteno, 595
Diclorometano:
constantes físicas, 58
propiedades de simetría, 122
reacción con butil-litio para formar clorocarbeno, 552
2,4-Dicloro-5-metilhexano, 57
2,3-Dicloropropeno, deshidrogenación, 495
1,2-Dicloro-1,1,2,2-tetrafluoroetano, 424
dl-3,4-Dicloro-2,2,5,5-tetrametilhexano, 536
1,1-Dicloro-2,2,2-trifluoroetano, 473
Dicloruro de trifenilfosfina, 421
Dicloruro de trineopentil tántalo, 563
Dicromato potásico:
oxidación del antraceno, 699
oxidación de cadenas laterales de compuestos aromáticos, 690
Dicromato sódico:
oxidación de cadenas laterales de compuestos aromáticos, 690
como oxidante, 506
1,1-Dideuterio-1,3-pentadieno, transposición sigmatrópica, 965
Dieckmann, ciclación de diésteres, 363
Dieldrin, 622
Diels-Alder, reacción de, 596-602
algunos dienos y filodienos, 597
aplicación de método HOMO-LUMO, 604-609

Diels-Alder, reacción de:
p-benzoquinona con 3-etoxil-1,3-pentadieno, 879
efectos de los sustituyentes, 597
entre oxígeno singlete y dienos, 1026
estereoespecificidad, 598
tratamiento Möbius-Hückel, 975-977
utilización en:
síntesis de esteroides, 877
síntesis de piridinas, 709
Dienófilos en la reacción de Diels-Alder, 596-597
Dienos, 42-43
adición de oxígeno singlete, 1026
conjugados, 421
conjugados, adición electrófila, 592-595
no conjugados, 42
en la reacción de Diels-Alder, 596-597
Dienos conjugados, energía de deslocalización, 234
Dietanolamina, 437
Dietilamiduro de litio, 438
2-Dietilaminoetanol, 437
1,4-Dietilbenceno, 43
Dietilcadmio, 280
N,N-Dietiletanamina, constantes físicas, 56
N,N-Dietiloctananamina, 438
N,N-Dietilpropanamida, 64
2,4-Dietoxicarbonil-3,5-dimetilpirrol, 677
4,5-Dietoxicarbonil-3-fenil-1,2,3-triazol, 576
2,4-Dietoxicarbonilpentanodioato de dietilo, descarboxilación, 370
1,1-Dietoxipropano, 266
Difenilacetonitrilo, 307
1,1-Difenil-2-amino-1-propanol, transposición, 941
1,2-Difenilazaeteno, 308
2,3-Difenilaziridina, preparación, 438
N,N-Difenilbencenamina, constantes físicas, 56
1,4-Difenil-1,3-Butadieno, 300
adición de bromo, 595
(*E,E*)-1,4-Difenil-1,3-butadieno, en la reacción de Diels-Alder, 597
Difenilcadmio, 357
4,4-Difenil-2,5-ciclohexadienona, fototransposición, 1027
Difenilcuprato de litio, 453
Difeniletanodiona (bencilo), 963
2,2-Difeniletanamina, 307
1,2-Difeniletanol, 452
deshidratación, 491
1,2-Difenileteno, 491
adición de bromo, 532
(*E*)-1,2-Difenileteno, 499
reacción con ácido peracético, 550
(*Z*)-1,2-Difenileteno, adición de bromo, 535
Difeniletino, 502
Difenilmetano, 670
constantes físicas, 44
Difenilmetanol, 672
1,2-Difenil-2-metilbutanona, 357
trans-2,3-Difeniloxirano, 550
meso-2,4-Difenil-2,4-pentanodiol, 161
(*S,S*)-2,4-Difenil-2,4-pentanodiol, 160
1,5-Difenil-4-penten-1-ona, reacción con reactivos de Grignard, 586
1,3-Difenilpropanona, 44
1,3-Difenil-1-propanona, 557
1,3-Difenil-2-propanona, descarbonilación fotolítica, 1021
1,3-Difenil-2-propen-1-ona, 591
reacción con:
malonato de dietilo, 589
reactivo de Grignard, 586
E-1,2-Difenilpropeno, 478
2,3-Difenil-2-propenonitrilo, 298
2,3-Difenilsuccinamida, 306
2,3-Difenilsuccinonitrilo, 306
Difosfato de adenosina, 375, 813
fosforilación en la fotosíntesis, 811
1,5-Difosfato de 2-carboxi-3-cetorribitol, como intermedio en la fotosíntesis, 811
Difosfato de glucosa y uridina, 808
1,5-Difosfato de ribulosa, como intermedio en la fotosíntesis, 811
(*D*)-1,3-Difosfoglicerato, reducción en la fotosíntesis, 811-813
Difracción de rayos X, uso en la elucidación de la estructura de las proteínas, 850, 852
Digitogenina, 884
Digitonina, 884
Diglime, como disolvente, 351
Dihalogenoalcanos:
como agentes dialquilantes, 446
electrorreducción, 1038
eliminación, 22
Dihidropirano (*ver* 3-Oxaciclohexeno)
1,3-Dihidroxiacetona, en la reacción aldólica mixta, 296
1,3-Dihidroxiacetona 3-fosfato, isomerización, 813
1,3-Dihidroxibenceno, 51, 681
1,2-Dihidroxibenceno (catecol), 51, 429
oxidación, 693
1,4-Dihidroxibenceno (hidroquinona), 51
2,3-Dihidroxibutanodioato de dibutilo, 508
2,3-Dihidroxipropanal, 126 (*ver también* Gliceraldehído) referencia patrón de configuración
Diimida, en la reducción de alquenos y alquinos, 557
Diisocianato de hexametileno, 994
Diisocianatos, monómeros para poliuretanos, 994
Diisopropilamiduro de litio, 363, 365, 447-448
Diisopropilamina, 447-448
Dimerización de alquenos, 554
Dimerización en las reducciones con aluminio, 930
Dimetil éter, constantes físicas, 53
Dimetil sulfona, 434
Dimetil sulfóxido, 434, 507
como disolvente, 410
como disolvente en la reacción de Wittig, 299
como disolvente en reacciones SN_2, 427
como oxidante de alcoholes, 506
3,4-Dimetilacetofenona, 667
Dimetilamina, en la reacción de Mannich, 309
p-*N,N*-Dimetilaminoazobenceno, 662, 703
4-*N,N*-Dimetilamino-2-butanona, 309
1-*N,N*-Dimetilaminociclohexeno, 302
2-*N,N*-Dimetilaminociclopentanol, 55
p-*N,N*-Dimetilaminofenol, fotooxidación, 693
1-*N,N*-Dimetilaminonaftalen-5-sulfonilo, cloruro, 835
3-*N,N*-Dimetilaminopropenal, estructuras resonantes, 227
N,N-Dimetilanilina:
acoplamiento con iones diazonio, 663
basicidad, 236
efecto de la no coplanaridad sobre la basicidad, 236
formilación, 653
en la preparación de ésteres *terc*-alquílicos, 335
1,2-Dimetilbenceno (*o*-xileno), 43, 638
acilación, 668
constantes físicas, 44
oxidación de grupos alquilo, 690
reducción con sodio, 695
1,3-Dimetilbenceno (*m*-xileno), 638
constantes físicas, 44
nitración, 653
1,4-Dimetilbenceno (*p*-xileno), 638
constantes físicas, 44
oxidación de grupos alquilo, 692
N,N-Dimetilbencilamina, 308
N,N-Dimetilbenzamida, 383
1,3-Dimetilbiciclo [1.1.0]butano, por electrorreducción, 1038
2,2-Dimetilbutanal, descarboxilación, 960
2,2-Dimetilbutano, 37
constantes físicas, 33
2,3-Dimetilbutano, 37
cloración, 914
constantes físicas, 33
2,3-Dimetil-2,3-butanodiol:
formación, 930
transposición del catión, 940
3,3-Dimetil-2-butanol, 544
eliminación frente a sustitución, 416
transposición del carbocatión, 416
3,3-Dimetil-2-butanona, 940
constantes físicas, 60
2,3-Dimetil-1-buteno, 416
2,3-Dimetil-2-buteno, 416
3,3-Dimetil-1-buteno:
oximercuriación-reducción, 544
transposición del catión, 939
Di-(3-metil-2-butil) borano, 548
1,2-Dimetil-1,4-ciclohexadieno, 695
cis-5,6-Dimetil-1,3-ciclohexadieno, 971
N,N-Dimetilciclohexanamina, 54
cis-1,2-Dimetilciclohexano, 556
compuesto *meso*, 129-130
cis-1,4-Dimetilciclohexano, conformaciones, 114
trans-1,2-Dimetilciclohexano, enantiómeros, 129-130
trans-1,4-Dimetilciclohexano, conformaciones, 114
N,N-Dimetilciclohexanocarboxamida, 346
cis-1,2-Dimetilciclohexanol, 532
trans-1,2-Dimetilciclohexanol, 532
3,3-Dimetilciclohexanona, 591
(*Z*)-1,2-Dimetilciclohexeno:
adición de halogenuros de hidrógeno, 540
epoxidación con ácido peracético, 550
hidratación, 531
hidrogenación catalítica, 557
N,N-Dimetilciclohexilmetanamina, 500
1,2-Dimetilciclopenteno, reacción con tetróxido de osmio, 551
N,N-Dimetilciclopropilamina, 497
Dimetilcuprato de litio, 591
meso-1,2-Dimetil-1,2-difenileteno, 556
(*Z*)-1,2-Dimetil-1,2-difenileteno, 556
N,N-Dimetiletanamina, 599
3,11-dimetil-10,11-epoxi-7-etil-(*E,E*)-2,6-tridecadienoato de metilo, 895
Dimetiletilsulfonio, bromuro, eliminación, 488
2,2-Dimetil-1-fenil-1-propanona, 357
2,2-Dimetil-3-fenil-3-oxo propanoato de etilo, 365
N-*N*-Dimetilformamida (*N,N*-dimetilmetanamida):
como disolvente, 410
en la formulación de compuestos aromáticos, 674
en la preparación de halogenuros de acilo, 328-329
reacción con cloruro de tionilo y ácidos carboxílicos, 328-329
como intermedio en la preparación de cloruros de acilo, 328-329
2,5-Dimetilfurano, 707
2,4-Dimetilheptano, 36
3,4-Dimetil-1,5-hexadieno, transposición, 965
meso-3,4-Dimetil-1,5-hexadieno, transposición de Cope, 969
4,4-Dimetil-5-hexen-2-ona, 592

1,1-Dimetilhidracina, 442
2,4-Dimetilfenil-1-3-hidroxi-1-pentanona, 293
N,*N*-Dimetilhidroxilamina, 500
2,2-Dimetil-3-hidroxipropanal, 293
N,*N*-Dimetilmetanamina (trimetilamina), 54, 440
  basicidad, 223
  constantes físicas, 56
  momento dipolar, 234
  orbitales moleculares, 84
  preparación, 437
  reacción con peróxido de hidrógeno, 441
2,5-Dimetil-3-metoxicarbonilpirrol, 708
2,4-Dimetilnitrobenceno, 653
3,11-Dimetil-2-nonacosanona, 897
2,2-Dimetil-3-oxapentano, 414
N,*N*-Dimetil-5-pentanamina, 498
2,4-Dimetil-3-pentanol, 284
2,4-Dimetil-3-pentanona, 284
  reacción con reactivos Grignard, 283
4,4-Dimetil-1-penteno, 484
(*E*)-4,4-Dimetil-2-penteno, 484
(*Z*)-4,4-Dimetil-2-penteno, 484
2,5-Dimetilpirrol, 708
2,2-Dimetilpirrolidina, 352
5,5-Dimetil-2-pirrolidona, reducción, 352
2,2-Dimetilpropano, constantes físicas, 33
2,2-Dimetilpropanoato de etilo, 335
2,2-Dimetil-1-propanol, 350
  transposición del catión, 939
2,2-Dimetil-2-propanol, reacción con dicloruro de trifenilfosfina, 421
2,5-Dimetiltiofeno, 708
6,10-Dimetil-3,5,9-undecatrien-2-ona, ciclación, 555
1,4-Dimetoxibenceno, electrooxidación, 1047
cis-3,4-Dimetoxicarbonilciclobuteno, 971
Di-*p*-metoxifenilcetona, 353
Di-*p*-metoxifenilmetanol, 353
2,2-Dimetoxipropano, 317
2,4-Dinitroanilina, 680
m-Dinitrobenceno, 653
o-Dinitrobenceno, 653
p-Dinitrobenceno, 653
2,4-Dinitroclorobenceno:
  reacción amoníaco, 680
  sustitución nucleófila, 679
2,4-Dinitrofenilhidracina, 305
2,4-Dinitrofenilhidrazonas, 305
2,4-Dinitrofluorobenceno, reacción con péptidos, 835
2,5-Dinitrofurano, 714
Dinitrometano, pK_a, 444
3,5-Dinitrometoxibenceno, 681
2,6-Dinitrotolueno, electrorreducción, 1040
Dinucleótido de adenina y dihidronicotinamida (NADH), 308, 572
  en la biosíntesis de ácidos grasos
  en la reducción de compuestos carbonílicos biológicos, 277
Dinucleótido de adenina y flavina (FAD)
  como coenzima, 809
  estructura, 809
  riboflavina como precursor, 857
Dinucleótido de adenina y nocotinamida (NAD^+), 385
  como enzima, 809
  como coenzima de la oxidorreductasa, 857
  niacina como precursor, 857
  reducción a NADH, 813
Dioles, 47
  como monómeros para poliuretanos, 994
gem-Dioles, 267
1,2-Dioles, deshidratación y transposición, 940-941
Dioxano, 52
  como disolvente en reducciones, 351
Dióxido de carbono, 571
Dióxido de carbono:
  adición de halogenuros organomagnésicos, 283
  conversión de hexosas, 810
  ^{14}C en la fotosíntesis, 811
  producto de combustión, 3, 237
Dióxido de manganeso, 552
Dioxina, 726
Dipolarófilo, 602
Dipolos de enlace, 17
Disacáridos, 769, 795-798
  celobiosa, 798
  lactosa, 795
  maltosa, 797-798
  melobiosa, 817
  sacarosa, 795-797
  α, α-trehalosa, 798
Disociación heterolítica, 390
Disolvente:
  efecto en:
    la C-alquilación frente a O-alquilación de iones enolato, 448
    la disociación de ácidos y bases, 214
    la estereoselectividad de la adición de bromo, 535
    reacciones S_N, 408-411
Disolventes:
  alcoholes, 46-47
  ésteres carboxílicos, 64
  organohalógenos, 57
Disparlure, 894
Disulfuro de carbono, formación de xantatos, 1005
Disulfuro de dietilo, 434
Disulfuro sódico, 434
Diterpenos, 569
1,4-Ditiano, 433
Ditrifluoroacetato de *p*-etilfleniltalio, reacción con ion cianuro, 661
Ditrifluoroacetato de fenil talio, reacción con deuteruro de aluminio y litio, 661
Divinilbenceno, agente de entrecruzamiento, 999
Divinilcuprato de litio, 592
trans-1,2-Diyodociclohexano, 533
Diyodometano, reacción con cinc y alquenos, 553
DMSO (*ver* Dimetilsulfóxido)
Dodecano, 35
1-Dodeceno, 501
2-Dodecilbenceno, sulfonación, 658
4-(2-Dodecil) bencenosulfonato sódico, 658
Dodecil fenil selenóxido, pirólisis, 501
Dureno (*ver* 1,2,4,5-Tetrametilbenceno)
Du Vigneaud, determinación estructural de las hormonas peptídicas, 837

E, prefijo para la configuración de alquenos, 100
Ecuación de Nernst, 1033
Ecuación de onda de Schrodinger, 73
Ecuación de velocidad, 246
Ecuatoriales, enlaces, en el ciclohexano, 111-112
Edman, degradación de péptidos, 824
Efecto isotópico cinético:
  en la nitración del benceno, 637
  en reacciones E_2, 472
Efectos estéricos, 87, 222-223
  en la acidez, 222
  en la basicidad, 223
  en la reactividad, 218
Efectos inductivos, 218-220
  en la acidez de los ácidos carboxílicos, 218-222
  de grupos alquilo, 220-221
  de grupos de dadores de electrones, 221
  de halógenos en la fuerza de un ácido, 219
  naturaleza, 219
Efectos inductivos:
  en la reactividad, 218
Efectos del sustituyente en:
  abstracción de hidrógeno, 915
  equilibrio ácido-base, 649-652
  fenilación aromática, 920
  sustitución aromática electrófila, 643
Eicosano, 35
  constantes físicas, 33
Einstein, definición, 1014
Eje de simetría, 122
Elastómeros, 988
Electrocatálisis, 1036
Electrodo:
  de calomelanos saturado (ECS), 1033
  normal de hidrógeno (ENH), 1032
Electrodo de mercurio calomelanos, 1033-1034
Electrodos de grafito, 1034
Electrodos de plomo, 1034
Electrófilos (*ver* Reactivos electrófilos)
Electróforos, 1013
Electronegatividad de los átomos, 16 (tabla), 17
Electrooxidación:
  de compuestos aromáticos, 1040
  de sales carboxílicas, 1032, 1044
Electroquímica, 1013, 1032-1047
Electrorreducción de sistemas conjugados, 1041-1043
Elementos de simetría:
  centro de simetría, 122
  ejes de simetría, 122
  plano de simetría, 122
Eliminación reductiva
Elucidación de la estructura:
  por las fragmentaciones del espectro de masas, 509
  de productos naturales, 516
Elucidación estructural:
  por espectroscopía de RMN, 144
  hidrogenación catalítica, 556
  por ozonólisis, 558-559
Enaminas, 302
  híbridos de resonancia, 449
  hidrólisis, 449
  como nucleófilos bidentados, 449-451
  preparación a partir de compuestos carbonílicos, 449
  reacción con agentes alquilantes o acilantes, 449
Enantiómeros:
  bifenilos sustituidos, 132
  de compuestos con múltiples centros quirales, 127
  configuración absoluta, 124-125
  conversión a diastereómeros, 128
  definición, 123
  magnitud de rotación, 124
  mezcla racémica, 124
  propiedades físicas, 124-125
  resolución, 128, 348
  utilización en la determinación de mecanismos S_N, 394, 398
Endoérgica, reacción, 215
Endoperóxidos:
  formación, 1026
  quimioluminiscencia, 1031-1032
Energía:
  de activación, 237
  diagrama de, 242
  de los electrones en espectrometría de masas, 140
  electroquímica, 1013
  de emisión del protón en el espectro de RMN, 144
  fotoquímica, 1013
  solar, su conversión en la fotosíntesis, 810
  térmica, 1013

Energía:
de moléculas, 98
de torsión, 105
Energía de activación, 89
efecto de catalizador, 244
(*ver también* Energía libre de activación)
Energía cinética de las moléculas, 87, 244
Energía de deslocalización, 234
Energía de enlace:
(tabla), 87-90
disociación, 89
del enlace C=C, 98
del enlace C-C, 98
de formación (tabla), 90, 911
promedio, 89
Energía libre de activación, 242
ecuación que la relaciona con la entalpía y la entropía de activación, 242-243
Energía libre, diferencia entre productos y reactivos, 215-216
diferencia como medida de acidez, 216
Energía potencial, 87
Energía de reacción, 88
Energía de resonancia, 234-235
Energía de torsión, 105
repulsiones no debidas a enlace, 107
Enlace:
covalente, polaridad, 16, 17
de hidrógeno, 49
pi, 79
sigma, 78-79
de tres centros, al carbono, al hidrógeno, 958
Enlace covalente, 7, 8
polaridad, 16, 17
Enlace curvado en el ciclopropano, 115, 121
Enlace de hidrógeno:
efecto en:
acidez, 223
propiedades físicas, 48-50
en solución acuosa, 214
solvatación, 410
Enlace iónico, 7
Enlace químico, contribución de la mecánica cuántica a la teoría, 72
Enlaces axiales en el ciclohexano, 111-112
Enlaces carbono-metal, carácter iónico, 279
Enlaces ecuatoriales en el ciclohexano, 111-112
Enlaces glicosídicos, 792
ruptura enzimática de, 796
Enlaces de hidrógeno en:
alcoholes, 48-50
bases nitrogenadas de ácidos nucleicos, 860
compuestos carbonílicos, 59-60
grupos amida de proteínas y péptidos, 848-851
Enlaces peptídicos, 832
carácter de doble enlace, 850
Enlaces *pi*, 79
Enlaces sencillos, orbitales moleculares, 79
Enlaces *sigma*, 78-79
Enoles:
equilibrio ceto-enólico, 287
como intermedios en la hidratación de alquinos, 543
tautomería, 543
Enol-éter, a partir de O-alquilación de aniones enolato, 449
Enolización de aldehídos y cetonas, mecanismos, 287
Entalpía:
de activación, $\Delta H^{\ddagger}$, 242-243
cambio, 88-89
de reacción, 215 (*ver también* Calor de reacción)
Entropía:
de reacción, 215
favorable a la formación de anillos, 417-418
Enzimas, 854-858
aconitasa, 492
α-amilasa, 800
β-amilasa, 800
carboxipeptidasa, 836
celulasas, 803
complejo con el sustrato, 855
fosfotransferasa, 344
invertasa, 772
lipasa, 870
luciferasa, 1032
lugares activos 854-855
métodos para nombrarlos, 854
quimotripsina, 856-857
sintetasa, 872
Epiandrosterona, síntesis, 757
Epímeros, definición, 784
1,2-Epoxiciclohexano, 427
Epoxidación, estereoespecificidad, 550
Epóxidos, 52 (*ver también* Oxiranos)
7,8-Epoxi-2-metiloctadeno, 894
2,3-Epoxi-escualeno, ciclación a lanosterol, 877-878
Equilenina, 902-903
Equilibrio ácido-base, 237
Equilibrio, constante, 215
de ácidos, 209-210
para tautomerías, 287-288
Equilibrio entre tautómeros, 230
Ergosterol, irradiación, 1028
eritro, prefijo, 477
Eritromicina, 793
Eritrosa, 477
D-(−)-Eritrosa, 770
Escala de dulzor, 772-773
Escarabajo de la corteza de pino, atrayentes sexuales, 893
Escatol, 456
Escualeno, 574
como precursor de esteroides, 877-878
Eschweiler-Clarke, reacción de aminas primarias, 307-308, 581
Esencia de limón, 295
Esencia de menta, 50
Esencia de rosas, 50
Esfingolípidos, 873
Esfingomielinas, 874
Esfingosina, 874
Espectro de masas de:
bromoetano, 143
butanal, 515
5-dimetilaminopentanoato de metilo, 515
3,3-dimetilheptano, 510
4-Fenil-3-metil-2-butanona, 515
metano, 143
nonano, 510
2-octanona, 514
1-pentanol, 514
Espectro de resonancia magnética nuclear de:
benceno, 159
4-bromo-1-buteno, 162
2-butenal, 159
2-butilaminoetanol, 167
colesterol, 169
1,2-dimetoxietano, 151
3,3-dimetil-2-butanona, 188-190
etano, 149
etanol, 155-156
3-hidroxitiofeno, 726
isopropilbenceno, 190-191
metanol, 150
nicotina, 523
4-oxopentanoato de etilo, 190-193
propanoato de metilo, 152-154
2-propanona, 148
Espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C de:
ácido 4-fenilpentanoico, 168
fenol, 166
Espectro electromagnético, divisiones para el análisis espectroscópico, 169, 170
Espectro infrarrojo de:
ácido propanoico, 173
anhídrico propanoico, 177, 178
1,2-dimetilbenceno, 180
1,3-dimetilbenceno, 181
1,4-dimetilbenceno, 181
3,3-dimetil-2-butanona, 188-190
(*E*)-4,4-Dimetil-2-penteno, 178
(*Z*)-4,4-Dimetil-2-penteno, 178
1-hexino, 176, 177
isopropilbenceno, 190-191
metilbenceno, 180
(*E*)-2-octeno, 177-179
(*Z*)-2-octeno, 177-179
4-oxopentenoato de etilo, 190-191
propanol, 173
2-propanona, 173
Espectro ultravioleta de:
acetona, 611
1,3-butadieno, 610
3-butanona, 611
3-buten-2-ona, 611, 1015
p-nitrofenol, 616
2-propanona, 1015
Espectrómetro de masas, 142
Espectrómetro de resonancia magnética nuclear, 146
Espectros de infrarrojo, 140, 168-184
absorción de grupos característicos (tabla), 172-176
absorción de las vibraciones de tensión, 171-175
de ácidos carboxílicos, 171, 173-175
de alcoholes, 174
de aldehídos, 171, 173, 175
de alquenos, 175
de alquinos, 174
de amidas, 174
de aminas, 174-175
de anhídridos de ácido, 175-177
de cetonas, 173-177
de dobles enlaces carbono-carbono, 176
de ésteres carboxílicos, 173-175
de éteres, 176
frecuencia de radiación, 171
frecuencias de deformación, 176, 177-178
de grupos aromáticos, 178-179
de fenoles, 176
de fosfatos y fosfonatos, 176
de grupos hidroxilo, 173, 174
de halogenoalcanos, 176
de halogenuros de ácilo, 175, 176-177
de iminas, 176
de isocianatos, 174
de nitrilos, 174
de nitrocompuestos, 176
número de onda de, 170
de oximas, 176
principios, 170-172
región de longitudes de onda, 171
de sulfonas, sulfonamidas y cloruros de sulfonilo, 176
de sulfóxidos, 176
de tioles, 174
de triples enlaces carbono-carbono, 174, 176
vibraciones moleculares, 170
Espectros de masas, 140-144
de alcoholes, 512
de cetonas, 512
determinación del peso molecular, 142-144
fragmentación, 509
de hidrocarburos, 509-512
ion molecular, 142, 509
pico base, 510
picos isotópicos, 143
Espectros de RMN de protón, 144

Espectros de RMN (*ver* Resonancia magnética nuclear, espectros)
Espectros de ultravioleta, 609–616
  cálculo de la longitud de onda máxima, 613–614
  de compuestos aromáticos, 612
  de compuestos carbonílicos, 610
  de dienos conjugados, 609–611
Espectroscopía, reglas de selección para transiciones, 1017
Espiro [2.4] heptano, 999
Espuma de poliestireno, 99
Estabilización por resonancia:
  del anión carboxilato, 231
  de aniones enolato, 321
  del benceno, 626–629
Estado de transición, 241–243
  del mecanismo S_N1, 392
  del mecanismo S_N2, 393
Estado singlete, 1015
Estado triplete, 1015
Estados excitados, 1013
Estados fundamentales electrónicos, 1013
Ester acetoacético (*ver* 3-Oxobutanoato de etilo)
Ester del ácido ftálico, solvólisis S_N1, 397
Ester malónico (*ver* Malonato de dietilo)
Estereoespecificidad, 273
Estereoisomería:
  configuracional, 95
  conformacional, 95
  definición, 95
  enantiómeros, 123–124
  geométrica, 97
  de monosacáridos, 768
  número máximo de estereoisómeros, 127
  quiralidad, 121
Estereoquímica:
  de la adición a alquenos y alquinos, 529–532, 539–540
  de las reacciones de eliminación, 476–478
  en síntesis, 750–753
  de las sustituciones de radicales libres, 920
Estereoselectividad, 273
Esteres del ácido *p*-toluenosulfónico (tosilatos), 373
Esteres benzoato, en la reacción de Claisen, 364
Esteres α-bromocíncicos:
  como ésteres enolato, 451
  preparación, 451
Esteres carboxílicos, 64, 323, 331
  acidez del hidrógeno en α, 321
  ciclación aciloínica de diésteres, 931
  constantes físicas (tabla), 65
  derivados del glicerol de ácidos de cadena larga, 868
  como disolventes, 64
  enoles, en reacciones biológicas, 366
  fotólisis, 1023
  hidrólisis, 337–340
    básica, 341
    catalizada por ácidos, 433
    mecanismo, 333
    ópticamente activos, 348
    ruptura alquilo–oxígeno, 433
    velocidades, 338–340
  nomenclatura, 64–68
  pirólisis, 498
  preparación, 332–335
    por alquilación de ácidos carboxílicos, 432
  reacción de Claisen, 321
  reacción de sustitución nucleófila con:
    aminas o amoniaco, 346
    hidrazina, 950
    hidruro, 349–351
    reactivos organometálicos, 354–356
  reactividad frente a reactivos nucleófilos, 326
Esteres carboxílicos:
  reducción bimolecular, 931
  reducción con metales, 930
Esteres dicarboxílicos, ciclación en la reacción de Dieckmann, 363
Esteres fenólicos, fototransposición, 1026–1028
Esteres formiato en la reacción de Claisen mixta, 360
Esteres sulfónicos, 372
  preparación, 373
Esterificación:
  de ácidos carboxílicos, 332
  catalizada por ácidos, 433
Esteroides, 874–884
  ácidos biliares, 875, 882
  agliconas cardíacas, 874
  biosíntesis, 574
  designación α y β de los sustituyentes, 876
  grupos metilo angulares, 876
Esteroides, transposición antrasteroídica, 982
Esteroles, 874
Ester permangánico como intermedio de la hidroxilación, 531
Estigmasterol, 874
Estilbeno (*ver* 1,2-Difenileteno)
Estireno (*ver también* Fenileteno)
  en copolimerización, 997
  formación, 501
  polimerización mediante radicales libres, 925
Estradiol, 883
Estranol, 884
Estricnina, como agente para resolver aminoácidos, 832
Estrógenos, 883
Estrona, síntesis, 760
Estructura atómica, teorías sobre, 72
Estructura de porfina, 568
Estructuras isoelectrónicas, 18–19
Estructuras de resonancia, 223–225, 226–227
Etanal (acetaldehído), 561
  adición de:
    etanol, 238–239
    HCN, 259
    reactivos de Grignard, 281–286
  constantes físicas, 60
  formación por el proceso Wacker, 565–567
  momento bipolar, 255
  preparación por hidratación de etino, 543
  en la reacción aldólica, 291–292
  en la reacción aldólica mixta, 295
  reacción con aminas, 301
  en la síntesis de la piridina, 709
Etanamida (acetamida), 345
  por hidratación del etanonitrilo, 306
Etanamina:
  constantes físicas, 56
  pK_a, 211, 214
Etano:
  conformaciones, 105–106
  constantes físicas, 33
  espectro de RMN, 148–149
  estructura electrónica, 9
  en el gas natural, 31
  pK_a, 211, 214
  representaciones, 103
Etanoato amónico, 345
Etanoato de *terc*-butilo, 335, 432
  constantes físicas, 65
  hidrólisis ácida, 433
  pirólisis, 498
Etanoato de *eritro*-2-deuterio-1,2-difeniletilo, pirólisis, 499
Etanoato de *treo*-2-deuterio-1,2-difeniletilo, pirólisis, 499
Etanoato de etilo, 365
  en la condensación de Claisen, 360
  en la condensación de Claisen mixta, 365
Etanoato de etilo:
  constantes físicas, 65
  equilibrio en la esterificación, 332
Etanoato de fenilo, 64
  transposición por irradiación, 1027–1028
Etanoato de isobutilo, condensación de Claisen, 362
Etanoato de metilo, constantes físicas, 65
Etanodial, constantes físicas, 60
Etanodioato de dietilo (oxalato de dietilo), en la condensación de Claisen mixta, 364
Etanodioato de dimetilo (oxalato de dimetilo), 333
1,2-Etanodiol (etilenglicol), 2, 47
  constantes físicas, 49
  en la formación de cetales cíclicos, 265, 431
1,2-Etanoditiol, 433
Etanol:
  adición a aldehídos, 238–239
  constantes físicas, 49
  deshidratación catalizada por ácido, 429
  como disolvente, 409
  enlaces de hidrógeno, 49–50
  espectro de RMN, 156
  formación a partir de:
    cloroetano, 238
    eteno, 542, 561
    la fermentación, 47, 814
  en la formación de acetales, 265
  en la formación de éteres catalizada por ácido, 429
  oxidación, 25
  pK_a, 211–214
  reacción con:
    ácido sulfúrico, 428
    ácidos carboxílicos, 331–334
    cloruros de acilo, 335
    halogenoalcanos terciarios, 426
    como reactivo nucleófilo, 238
Etanolamina:
  constituyente de cefalinas, 873
  preparación, 437
  reacción con oxirano, 437
Etanonitrilo (acetonitrilo), 65
  hidratación, 306
Etanotiol, 51, 270
  preparación, 435
Etanotiolato sódico, reacción con halogenoalcanos, 487
Eteno (etileno), 2, 31, 488, 497
  adición de:
    ácido hipohalogenoso, 536
    ácido sulfúrico, 543
    bromo, 532
    bromuro de hidrógeno (calor de reacción), 525
    cloro, 541
    cloruro de hidrógeno, 423
    ángulos de enlace, 86
    calor de hidrogenación, 235
    constantes físicas, 40
    deshidrogenación, 504
    estructura, 11
    estructuras resonantes, 229
    formación por elininación de Hofmann, 496–498
    hidratación, 542
    hidrogenación, 45
    como materia prima industrial, 561
    modelo de orbitales moleculares, 82
    orbitales y configuración electrónica, 605
    oxidación a oxirano, 52
    oxidación por el aire a oxirano, 549
    polimerización, 996
    en la preparación de cloroetano, 239
    reacción con tetracloroplatinato potásico, 562
    en la reacción de Diels-Alder, 596
Eter de enol a partir de O-alquilación de aniones enolato, 449

Eter de petróleo, 31
Eter di-(2-cloroetílico), 219
Eter dietílico, 52, 428, 488
  como anestésico, 431
  como disolvente para compuestos organometálicos, 280
  constantes físicos, 53
  preparación a partir de etanol, 428
Eter diisopropílico, autooxidación, 929
Eter divinílico, 431
Eteres:
  autooxidación, 928
  constantes físicas, 53
  como disolventes, 53
  formación a partir de halogenoalcanos, 425
  como grupos protectores de alcoholes, 430-431
  nomenclatura, 52-53, 68
  ruptura, 429-430
  como subproducto en la preparación de alcoholes, 543
  transposición, 963
Eteres corona, como agentes complejantes catiónicos, 411
Eteres de tatrahidropiranilo, hidrólisis, 546
Eteres silílicos de enol, 449
Etilamina (*ver* Etanamina)
N-Etilanilina, 55
Etilbenceno, 43, 670
  constantes físicas, 44
  deshidrogenación, 501
  electrooxidación, 1046
  electrorreducción, 1043
p-Etilbenzonitrilo, 661
4-Etilciclohexanol, 506
4-Etilciclohexanona, 506
Etilenglicol (*ver* 1,2-Etanodiol)
Etilenglicol, en la preparación de Dacron, 1007
Etileno (*ver* Eteno)
N-Etiletanamina (dietilamina), 54
  constantes físicas, 56
  reacción con 2-cloroetanol, 437
2-Etil-4-fenilquinoleína, 710
2-Etilhexanamida, 508
  deshidratación, 508
2-Etilhexanonitrilo, 508
Etil isopropil éter 487-489
Etilisopropilmalonato de dietilo, 445
Etil isopropil sulfuro, 487
Etilmalonato de dietilo, alquilación, 445
1-Etil-3-metilbenceno, 43
p-Etilmetilbenceno, oxidación de la cadena lateral, 692
Etil-2-metil-2-butil éter, 426, 427
Etil metil cetona (*ver* 2-Butanona)
4-Etil-3-metilciclohexeno, 41
2-Etiloxirano, reacción, con hidruro, 455
3-Etil-3-pentanol, 355
p-Etilpropilbenceno, oxidación de grupos alquilo, 691
Etil propil éter, 426-427
Etiltioetano, 53
Etino (acetileno):
  adición de:
    bromo, 422
    cloruro de hidrógeno, 541
  constantes físicas, 46
  formación, 502
    a partir de carburo cálcico, 561
  fuentes y propiedades, 503-504
  hidratación, 543
  hidrogenación, 45, 561
  como materia prima industrial, 560-561
  orbitales moleculares, 83
  reacción con amiduro sódico, 454-455
2-Etoxicarbonilciclopentanona, 363
2-Etoxicarbonil-3,5-difenil-5-oxopentanoato de etilo, 589
3-Etoxicarbonilhidropirazol, 602
2,4-Etoxicarbonil-3,5-dimetilpirrol, 708
4,5-Etoxicarbonil-3-fenil-1,2,3-triazol, 602
2-Etoxicarbonilhexanoato de etilo, 444
2-Etoxicarbonil-6-metilciclohexanona, 363
2-(Etoxicarbonilmetil) ciclohexanona, síntesis, 450
2-Etoxicarbonil-5-exohexanoato de etilo, 589
Etoxiciclocloropano, 52
Etóxido de *N,N,N*-trimetilfenilamonio, 428
Etóxido sódico, 217
  reacción de 2-bromopropano, 417
    con compuestos dicarbonílicos, 444-445
    con halogenoalcanos, 427
2-Etoxiheptano, 398
3-Etoxi-1,3-pentadieno en la reacción de Diels-Alder, 879
Excitación y energía química, 1030
Expansión de anillo, en la desaminación de α-amino alcoholes, 941

FAD (*ver* Dinucleótido de adenina y flavina)
Faraday, definición, 1036
Farnesol, 573
Favorskii, transposición de α-halogenocetonas, 961-962
  mecanismo, 962
  usando compuestos marcados con ^{14}C, 962
Fehling, disolución, 777
Fenacetina, espectros, 727
Fenantreno, 695
9,10-Fenantrenoquinona, transposición del «ácido bencílico», 963
L-Fenilalanina, 824
  pK_a, 829
  ruptura de la amida con quimotripsina, 837
  solubilidad en agua, 823
(*S*)-Fenilalanina, 824
DL-Fenilalanina, síntesis, 831
N-Fenilanilina, constantes físicas, 55
Fenil azida, 602
2-Fenilazo-2-fenilbutano, efecto «jaula» detectado con el producto ópticamente activo, 924
Fenilbenceno, constantes físicas, 44
N-Fenilbencilanina, 308
1-Fenil-1,3-butadieno, adición de cloro, 595
3-Fenilbutanal, 591
(*S*)-2-Fenilbutano, 453
3-Fenil-2-butanol, estereoisómeros, 127
(*2S,3S*)-3-Fenil-2-butanol, proyección de Fischer, 133
3-Fenil-2-butanona, retención de la configuración en el grupo migrante, 954
(*E*)-2-Fenil-2-buteno, 478
(*Z*)-2-Fenil-2-buteno, 535
  adición de bromo, 535
1-Fenil-2-buten-1-ol, 591
4-Fenil-3-buten-2-ona, 294
Fenilceteno, reacción con disolventes próticos, 947
1-Fenilciclohexanol, 506
2-(1-Fenilciclopentil) etanal, descarbonilación y tranposición, 960
2-Fenil-1-cloroetano, ion etilenfenonio con pentafluoruro de antimonio, 916
2-Feniletanal, reacción con cianuro de hidrógeno, 259
N-Feniletanamida (acetanilida):
  acilación, 670
  bromación, 657
2-Feniletanamina, 438, 451
  reacción con ácidos carboxílicos, 347
Feniletanoato de etilo, 364
Feniletanoato de metilamonio, 345
1-Feniletanol, 548
  síntesis, 286
2-Feniletanol, 548
2-Feniletanol:
  reducción de Birch con litio, 932
2-Feniletanonitrilo, 451
  en la reacción aldólica mixta, 298
Fenileteno (estireno):
  a partir del eteno, 561
  hidroboración-oxidación, 548
    reacción con:
      dialquilboranos voluminosos, 548
      peroxiácidos, 550
N-2-Feniletilacetamida, 347
N-(2-Feniletil) ftalimida, 438
Feniletino, hidratación, 543
Fenilglioxal, en la formación de tioacetales, 270
Fenilhidrazina, 305, 708
  reacción con sacáridos, 785
Fenilhidrazonas, 305
N-Fenilhidroxilamina, electrorreducción, 1040
3-Fenil-3-hidroxipropanoato de etilo, 284
2-Fenilindol
Fenil litio, 280-286
  reacción con:
    ácidos carboxílicos, 357
    oxiranos, 452
Fenilmetanamina, constantes físicas, 56
2-Fenil-2-metanoiletanoato de etilo, 364
Fenilmetanosulfonato sódico, 434
3-Fenil-3-metilbutanal, descarboxilación y transposición, 960
3-Fenil-2 metil-3-oxopropanato de metilo, 364
3-Fenil-2-metil-2-propenal, 294
1-Fenil-metoxietano, 397
2-Feniloxirano (óxido de estireno), 452, 550
(+)-2-Fenil-2-pentanol, 466
3-Fenil-2-pentanol, 278
(*S*)-3-Fenil-2-pentanona, 278
4-Fenil-2-pentanona, 591
2-Fenil-3-penten-2-ol, 591
2-Fenilpiridina, 710
(*S*)-2-Fenilpropanamida, retención de configuración en la transposición de Hofmann, 950
1-Fenilpropano, 557
1-Fenil-1-propanol, 672
(*R*)-1-Fenil-2-propanol, 396
(*S*)-1-Fenil-2-propanol, en el ciclo de la sustitución nucleófila, 396
1-Fenil-2-propanol, en el ciclo estereoquímico S_N2, 396
2-Fenil-1-propanol, 548
1-Fenil-1-propanona, 293
  en la reacción aldólica mixta, 293
  reducción de Clemmensen, 688
  reducción de Wolff-Kishner, 670
1-Fenil-2-propanona, en la formación de tiocetales, 270
3-Fenil-2-propenal (cinamaldehído), reducción con hidruro, 272
3-Fenilpropeno, 557
(*Z*)-1-Fenil-1-propeno, 557
(*E*)-1-Fenil-1-propeno, adición de cloruro de deuterio, 540
2-Fenilpropeno, hidroboración-oxidación, 548
1-Fenil-1-propeno, reacción con *N*-bromosuccinimida, 918
3-Fenilpropenoato de fenilo, 335
3-Fenil-2-propenol, 553
1-Fenilpropino, 557
  adición de halogenuros de hidrógeno, 541
Fenil *p*-tolil cetoxima, transposición, 950
1-Fenil-3-*p*-tolilpropanona, 307
Fenol, 50-51, 428
  acoplamiento con iones diazonio, 662
  bromación, distribución isomérica, 648
  desinfectante, 51

Fenol:
nitración, 639-640, 653
velocidades relativas, 642
oxidación, 692
preparación, 678
en la preparación de baquelita, 1001
reacción con:
acetona, 673
formaldehído, 672
halogenuros de acilo, 229
tautómeros, 287-288
yodación, 656
Fenoles, 51
comparación de su acidez con alcoholes, 232
electrooxidación, 1047
formilación con diclorocarbeno, 675
a partir de iones diazonio, 681, 688
oxidación, 692
pK_a, valores, 231
reacción con bases débiles, 428
Fenoxibenceno, constantes físicas, 53
Feromonas, 892-898
atrayentes sexuales, 978-979, 892
definición, 892
estructuras, 894
Ferroceno, 676-677
enlaces, 676
reacciones, 677
Fibras:
características estructurales, 1003
colorantes, 1003
formación, 1003
naturales, 1004-1006
algodón, 1003, 1005
colágeno en proceso de curtido, 1004
lana, 1003, 1004
rayón, 1005
seda, 1004
sintéticas, 985, 1006-1008
acrílicas, 1008
lycra, 1010
nylons, 1006-1008
orlón, 1008
poliéster Kodel, 1008
poliésteres, 1008
quiana, 1007
Fibras acrílicas, 1008
Fibras de lana, teñido, 1003
Fibras de nylon, teñido, 1003
Fischer, Emil:
configuración del gliceraldehído, 126
correlación de monosacáridos, 783
elucidación de la estructura de la glucosa, 785-787
estructura de azúcares, 773
Fischer, esterificación, 332
Fischer, fórmulas de proyección, 132
monosacáridos, 775
sacáridos, 768
Fischer-Kiliani, procedimiento, 783-790
Fischer, síntesis de heterociclos indólicos, mecanismo, 708
Fischer-Tropsch, reacción de, 566
Fischer y los organometálicos de los metales de transición, 563
Fisostigmina, 377
Flechas curvas, 227
Flory y la físico-química de polímeros, 985
Flúor, electronegatividad, 17
Fluoreno, 722
Fluorescencia, 1016
Fluorobenceno, 683
Fluoroborato de trietiloxonio, agente alquilante de grupos carbóxilo, 844
Fluorofosfato de diisopropilo, 376
Fluorotriclorometano, 423
Fluoruro de formilo, 670
Fluoruro de hidrógeno, catalizador en la polimerización catiónica, 555
Fluoruro de metanoilo (fluoruro de formilo), agente acilante de compuestos aromáticos, 670
Formaldehído (*ver* Metanal)
Formiato de etilo (*ver* Metanoato de etilo)
Formiato de metilo (*ver* Metanoato de metilo)
Fórmula empírica, por análisis de combustión, 141
Fórmula molecular a partir del espectro de masas, 142
Fórmulas:
con puntos como electrones, 8
empíricas, 3
estructurales condensadas, 13
moleculares, 3, 10
Fosfato de acetilo, 344
Fosfato de dietilo, 374
Fosfato de etilo, 374
3-Fosfato de D-gliceraldehído, reacción aldólica, 303
condensación con fosfato de 1,3-dihidroxiacetona, 812
isomerización, 811
Fosfato de piridoxal, 303
Fosfato de tributilo, 375
Fosfato de tritolilo, como plastificante, 998
Fosfato de trietilo, 374
Fosfato de dinucleótido de adenina y dihidronicotinamida (NADPH), 810
Fosfato del nucleótido de adenina y nicotinamida ($NADP^+$), 810
reducción en la fotosíntesis, 810
Fosfatos de trialquilo, preparación, 374
Fosfinas, reacciones con halogenoalcanos, 442
Fosfito de trietilo, reacción con halogenoalcanos, 443
Fosfito de trifenilo, reacción con halogenoalcanos, 442
Fosfitos de alquilo, reacción con halogenoalcanos, 442
Fosfitos, reacción con halogenoalcanos, 442
Fosfoenolpiruvato, desfosforilación a piruvato, 813
3-Fosfogliceraldehído, fosforilación oxidativa, 813
3-Fosfoglicerato:
fosforilación, 810
como intermedio en la fotosíntesis, 811
transformación a fosfoenolpiruvato, 813
Fosfoglicéridos, 873-874
determinación de la estructura, 873
Fosfolípidos, 873
esfingolípidos, 873
fosfoglicéridos, 873
Fosfonatos, preparación a partir de fosfitos de alquilo, 442
Fosforescencia, 1017
del naftaleno, 1018
Fosforilación, 375
del ácido mevalónico, 572-573
del ADP, 810
Fosforilación mediante el ion fosfato diácido, 343
Fosfotransferasa, enzima, 344
Fosgeno, 356
reacción con aminoácidos, 845
Fotoeliminación de:
cetonas, 1021-1022
ésteres, 1022
Fotoisomerización, de alquenos, 1027
Fotólisis, 1019
de cetonas, 1021-1023
de diazocompuestos para dar carbenos, 553
descarbonilación de cetonas, 1021
ruptura Norrish tipo I de cetonas, 1021
ruptura Norrish tipo II de cetonas, 1022
ruptura Norrish tipo II de ésteres, 1022
Fotones, 1014
Fotosensibilizador, 1018
Fotosíntesis, 810-812
ciclo de Calvin, 811-812
reacciones con luz, 810
reacciones oscuras, conversión de dióxido de carbono a hexosa, 811
Fragmentación en espectrometría de masas, 140
Franck-Condon, principio, 1016
Freones, 423
Friedel-Crafts, acilación de, 688
alquilación de, 638
del ferroceno, 676
reacción de, 665, 688
Fries, transposición de alil fenil éteres por irradiación, 1026-1028
D-Fructofuranosa, 781
D-Fructofuranosido de metilo, 781
D-Fructosa, 768, 769, 781
1,6-difosfato, 296
6-fosfato, isomerización a D-glucosa-6-fosfato, 812
fosforilación, 813
producto de fotosíntesis, 812
retroaldolización, 813
sabor dulce, 772-773
síntesis de Fischer, 787
Ftalato de diisooctilo, como plastificante, 989
Ftalato de hidrógeno y (*R*)-2-Octilo, 349
Ftalato de tritolilo, como plastificante, 998
Ftalimida, 346
reacción con amiduro potásico, 438
en la síntesis de α-aminoácidos, 831
en la síntesis de Gabriel de aminas primarias, 438-439
Ftalimida potásica, reacción con halogenoalcanos, 438
Fumarato, 816
Furano, 780
conversión a pirrol, 707
hidrogenación, 706
origen, 704
preparación industrial, 706
en la reacción Diels-Alder, 596
sustitución electrófila, 713
Furanosa, anillo; 780
Furfural, 305
descarbonilación, 706
producción, 707
3-Furfural, nitración, 714

$\Delta G^{\ddagger}$ (*ver* Energía libre de activación)
Gabriel, síntesis de aminas primarias, 438-439
en preparación de aminoácidos, 830
D-(+)-Galactosa, 770
en glicoesfingolípidos, 874
oxidación por ácido nítrico, 778
D-Galacturano-1,5-lactona, 818
Gas de agua, 567
Gas natural, composición, 31
Gases refrigerantes, 423
Gasóleos, 31
Gasolina, 31
craqueo, 31
Gattermann-Koch, reacción, 674
Gentobiosa, 799
Geranilgeraniol, 573
Geraniol, 572, 893
biosíntesis, 572
D-(+)-Gliceraldehído, 768, 770
configuración absoluta, 126
inducción asimétrica en síntesis de prostaglandinas, 890
como patrón para configuraciones relativas de carbohidratos, 125
L-(−)-Gliceraldehído, 768
(*R*)-(+)-Gliceraldehído, 126
(*S*)-(−)-Gliceraldehído, 126
Glicerol (*ver* 1,2,3-Propanotriol)
Glicerol, como componente de algunos lípidos, 868

Glicina (ácido α-aminoacético), 55, 822
  componente de los ácidos biliares, 882
  pK_a, 829
  protonada, curva de valoración, 828
  reacción con cloroformiato de *terc*-butilo, 843
  solubilidad en agua, 823
Glicoesfingolípidos, 874
1,2-Glicoles, 47
  formación a partir de oxiranos, 550
  preparación por reacción de los alquenos con tetróxido de osmio o permanganato, 551
  ruptura oxidativa, 507
Glicólisis, 813
Glicona, 792
Glicoproteína de la saliva, 771
Glicósidos, 780, 792
  acilados, desplazamiento de los grupos anoméricos, 793
  hidrólisis, 794
  reacción con sulfato de dimetilo, 782
Glicósidos cardíacos, 884
Glicósidos pirimidínicos, 805
Glicósidos purínicos, 805
Glioxal (*ver* Etanodial)
Gliptal, 1010
D-Glucitol, 771
  reacción con benzaldehído, 788
Glucógeno, estructura, 801
D-Glucono-1,5-lactona, 780
D-Glucopiranosa, 780
β-D-Glucopiranósido de *p*-metilfenilo, 792
D-Glucopiranósido de metilo, 792
α-D-Glucopiranósido de *p*-metoxifenilo, 794
Glucosa, portadores, 808
α-D-Glucosa, 774
β-D-Glucosa, 774
D-Glucosa, 50, 264, 767, 769
  acetilación, 792
  componente de almidón, 801
  componente de oligosacáridos, 795–799
  conformación silla, 776
  conversión a piruvato en la glicólisis, 813
  estructura, 773–774
  formas cristalinas isómeras, 774
  fosforilación, 893
  en la glicólisis, 813
  hemiacetal, 264
  hemiacetales isómeros, 774
  por hidrólisis del almidón, 769
  monometil acetales isómeros, 774
  osazona, 785
  oxidación con bromo, 777
    con peryodato, 779
    productos, 786–788
  reacción con acetona, 778–779
  reacciones del grupo carbonilo, 774
  reacciones de los grupos hidróxilo, 774
  reducción, 788
  rotación óptica de la solución acuosa, 774
  sabor dulce, 772–773
  síntesis de Fischer, 787
D-(+)-Glucosa, 768
  correlación de su estructura con la de manosa y fructosa, 785
  origen a partir del D-(+)-gliceraldehído, 770
D-Glucosa-1-^{14}C, síntesis, 790
D-Glucosa 6-fosfato, 812
  isomerización a 6-fosfato de fructosa, 813
Glucosamina, 771, 790
  por hidrólisis de la quitina, 804
β-Glucósido de dodecilo, 324
Glucovainillina, 793
Glutamina:
  pK_a, 829
  solubilidad en agua, 824
Glutaramida, 340, 346
Gomberg y el descubrimiento de los radicales libres, 907
Gorgojo de las cápsulas del algodón, atrayente sexual, 893
Gramina, 456
Grandisol, síntesis, 1025–1026
Granlure, 894
Grasas, 868
  animales, 341
  hidrólisis básica, 341
  saponificación, 870
Grignard, reacción de (*ver también* Compuestos organomagnésicos)
  hidrólisis de los productos de adición, 282
  reacciones de, 281–284
Grignard, Victor, y los reactivos organomagnésicos, 267
Griseofulvina, 901
Grupo acilo, 324
Grupo alcoxilo, 52
Grupo alilo, 42
Grupo amida, contribución de la resonancia a la estructura, 850
Grupo amonio:
  efecto en la acidez de aminoácidos, 829
  nomenclatura, 68
Grupo bencilo, 44
Grupo benzoílo, 5
Grupo *sec*-butilo, 38
Grupo *terc*-butilo, 38
Grupo carbonilo, 30, 57
  (*ver* también Aldehídos, Cetonas, etc.)
  estructuras de resonancia, 255
  plano, estructura trigonal, 257–258
  polaridad, 238–255
  reacciones de sustitución nucleófila, 331–349
  reactividad, 323
  reactividades relativas frente a los hidruros (tabla), 353–354
    reducción con:
      diborano, 457
      hidruro, 457
Grupo carboxilo, 30
Grupo etilo, 35
Grupo fenilo, 44
Grupo fosfonio, nomenclatura, 68
Grupo isobutilo, 38
Grupo isohexilo, 38
Grupo isopentilo, 38
Grupo isopropenilo, 42
Grupo isopropilo, 38
Grupo metileno, 32
Grupo metilo, 35
Grupo neopentilo, 38
  impedimento estérico, 406
Grupo *terc*-pentilo, 38
Grupo sulfonio, nomenclatura, 68
Grupo sustituyente, 36
Grupo vinilo, 42
Grupos alquenilo, efecto inductivo, 221
Grupos alquilo, 35
  efecto inductivo electrón-dador, 221, 235, 528
  ramificados, nomenclatura, 38
Grupos alquiltio, 53
Grupos atrayentes de electrones, 220
  efecto sobre la adición electrófila, 528
  efecto sobre la estabilidad del anión, 219
  sustituyentes en la sustitución aromática, 641
Grupos dadores de electrones, 220
  efecto sobre la adición electrófila, 528
  sustituyentes en la sustitución aromática, 639
Grupos funcionales, 31, 46
  de derivados de ácidos carboxílicos, 62
  eliminación en síntesis, 747–748
  interconversión en síntesis, 745–749
Grupos hidrófilos, 341
Grupos hidrófobos, 341
Grupos protectores:
  acetales para grupos hidroxilo en sacáridos, 788
  benciloxicarbonilo para grupos amino, 842–844
  cetales, 430
  ésteres para grupos carboxilo, 844
  éteres, 429–431
  éteres tetrahidropiranílicos, 546, 890
  fluoroborato de trietiloxonio para grupos carboxilo, 844
  para grupos amino, 831
  en síntesis de péptidos, 843
  terc-butoxicarbonilo para grupos amino, 842
  uso en síntesis, 749
Grupos salientes, correlación en reacciones de sustitución nucleófila (tabla), 399–400
Grupos salientes en reacciones de sustitución nucleófila, grupos carbonilo, 326–327
Guanidina, basicidad, 251
Guanina, 704–705, 806
  en el ADN, 860
  enlaces de hidrógeno con la citosina, 860
Guanosina, 805
D-(−)-Gulosa, 770
L-Gulosa, producto de oxidación, 786–787

ΔH (*ver* Calor de reacción)
Haloformo, reacción del, 339, 692
Halogenación de:
  alquenos a alquinos, 532–536
  compuestos aromáticos, 635, 656–658
  compuestos carbonílicos, 288–290
  eteno, 541
  ferroceno, 676
  nitrobenceno, 689
Halogenoalcanos, 419–424
  acoplamiento, 453
  en la alquilación de Friedel-Crafts, 666
  deshalogenación, 494–496
  deshidrohalogenación, 492–494
  electrorreducción, 1037
  eliminación a alquinos, 501–504
  formación a partir de:
    alcanos, 422
    alcoholes, 421
  hidrólisis a alcoholes, 424
  preparación a partir de alquenos y alquinos, 422, 537–539
reacción con:
  borohidruros, 455
  dimetil sulfóxido, 506
  ftalimida potásica, 438
  hidrazina, 442
  iones acetiluro, 507
  iones alcóxido, 427
  iones enolato, 457
  isocianato sódico, 442
  sulfuros, 434
    tioles, 433–434
  sustitución nucleófila, 391–399
Halogenoalquilación de compuestos aromáticos, 673
Halogenoarenos, acoplamiento con halogenoalcanos, 453
Halogenobencenos, 635
  preparación *via* sales de diazonio, 682
  reacción con base fuerte, 683–685
α-Halogenocetonas, transposición con bases, 961–962
α-Halogenoésteres, reacción de Reformatsky, 284
Halogenohidrinas, formación a partir de alquenos, 536–537
Halógenos:
  adición a alquenos y alquinos, 532–536
  efecto inductivo sobre la fuerza de los ácidos, 219

Halógenos:
electronegatividad, 16
reacción con compuestos aromáticos, 635
Halógenos, átomos de:
efectos inductivo y resonante, 233
como radicales libres, 906
Halogenuros ácido (*ver* Halogenuros de acilo)
Halogenuros de acilo, 62, 323, 327 (*ver* también Cloruros de acilo)
Halogenuros de arilmagnesio, formación, 672
Halogenuros de arilo, 918
Halogenuros de bencilo, electrorreducción, 1037
Halogenuros férricos como catalizadores de halogenación, 656-658
Halogenuros de fósforo:
reacción con alcoholes, 105
uso en la deshidratación de alcoholes, 491
Halogenuros de glicosilo en la preparación de glicósidos, 793, 799
reducción, 790
Halogenuros de hidrógeno (*ver* Bromuro de hidrógeno y cloruro de hidrógeno)
adición a:
alquenos y alquinos, 537-541
dienos conjugados, 593
Halogenuros orgánicos como intermedios de síntesis, 57
Halogenuros organomagnésicos:
adición a:
aldehídos y cetonas, 281-284
compuestos carbonílicos α, β-insaturados, 591
dióxido de carbono, 282-284
ésteres, 355-356
halogenuros de acilo, 356
formación a partir de alcoholes, 457
Halotane, como anestésico, 431
Hammett, ecuación para la correlación cuantitativa de los efectos de los sustituyentes, 649-652
aplicada a la abstracción de hidrógeno, 915
Hantzch, síntesis de piridinas, 709
Hassel y el análisis conformacional, 107, 876
Haworth, convenciones para la representación de sacáridos, 775-776
Heisenberg, principio de incertidumbre, 72
Hélice-α:
conformación de proteínas, 848-851
de la proteína de la lana, 1004
Hélice doble del ADN, 860
Hell-Volhard-Zelinskii, reacción de ácidos carboxílicos, 451
Hemiacetales:
cíclicos, 264-265
formación, 263-264
Hemicetales, formación, 263-264
Hemo, 567-568
Hemoglobina, 379, 852
estructura porfirínica, 567
Heparina, 804
Heptadecano, 35
2,4-Heptadieno, isómeros geométricos, 98
Heptanal, 505
Heptano, 35
constantes físicas, 33
Heptanoato de etilo, reducción con sodio, 930
1-Heptanol, 505
2-Heptanol, 398
2-Heptanona, 370, 446
1-Hepteno, constantes físicas, 40
3-Hepteno, 493
3-Heptil metil cetoxima, retención de configuración en la transposición de, 951
1-Heptino, constantes físicas, 46
Heptosas, 768
Hertz, 147
Heteroátomos, definición, 13
Heterociclos, 52
Hexacarbonil cromo, 678
Hexaclorofeno, 726
(*E*)-10-(*Z*)-12-Hexadecadien-1-ol, 893
Hexadecano, 35
1,1,1,3,3,3-Hexadeuterio-2-bromopropano, reacciones de eliminación, 473
1,5-Hexadieno, transposición de Cope, 969
(*Z*,*E*)-2,4-Hexadienodioato de dimetilo, transposición electrocíclica, 971
2,4-Hexadienoato de metilo, reacción de Michael, 589
1,5-Hexadiino, 502
Hexafeniletano:
intento de síntesis, 907
datos espectrales, 907
Hexafluoroacetona, hidrato, 269
Hexaheliceno, enantómeros, 132
1,2,3,4,5,6-Hexahidroxiciclohexanos, 771
Hexametilaluminio, 958
Hexametilbenceno, constantes físicas, 44
Hexametildisilazano sódico, formación de carbaniones, 889-890
Hexametilendiamina, 1006
Hexametilfosforotriamida, como disolvente de reacción, 410
Hexano, 30, 37
constantes físicas, 33
isómeros, 37
Hexanoato de etilo, acilación, 370
Hexanodial, 559
1,6-Hexanodiamina, 345
Hexanodinitrilo, 65, 1041
Hexanodioato de dietilo, ciclación mediante la reacción de Dieckmann, 363
2,5-Hexanodiona, conversión a heterociclos, 708
2-Hexanoilciclohexanona, 449
1-Hexanol, 452
constantes físicas, 49
2-Hexanol, 543
2-Hexanona, constantes físicas, 60
3-Hexanona, 549
Hexanonitrilo, 509
1,3,5-Hexatrieno, cicloadición, 974
Hexatrieno-ciclohexadieno, interconversiones, 970
1-Hexeno, 427
constantes físicas, 40
oximercuriación-reducción, 543
reacción con diborano, 547
(*Z*)-3-Hexeno, 549
Hexil metil éter, 427
2-Hexiloxirano, 550
3-Hexino, adición de bromo, 537
constantes físicas, 46
reacción con dialquilboranos impedidos, 549
1-Hexino, constantes físicas, 46
2-Hexino, constantes físicas, 46
5-Hexinoato de *p*-bromofenacilo, 432
5-Hexinoato sódico, 432
Hexosas:
definición, 768
fotosíntesis a partir de agua y dióxido de carbono, 810
Híbrido de resonancia, 224-226
Hidratación de:
alquenos y alquinos, 542-545
orientación, 530
velocidad, efectos del sustituyente, 528
compuestos carbonílicos, constantes de equilibrio, (tabla) 267
oxiranos a 1,2-glicoles, 550
Hidrato de ciclopropanona, 269
Hidrato de cloral, 268
Hidratos de aldehídos, 267-268
Hidrazina:
alquilación, 442
reacción con:
péptidos, 836
Hidrazina:
peróxido de hidrógeno, 557
uso en la hidrólisis de péptidos, 836
Hidrazobenceno, transposición, 980
1-Hidrindanona, 670
Hidroboración:
de alquenos, 546-549, 954
mecanismo, 547
de alquinos, 548-549
Hidrocarburos, 30-46
abstracción de átomos de hidrógeno, 911
velocidades relativas, 910
acíclicos, 30
acidez, (tabla) 211
alcanos, constantes físicas, 33
alicíclicos, 30-32
alifáticos, 30
alquenos, 39-43
alquinos, 45-46
arenos, 43-45
aromáticos, 31-32
constantes físicas, 44
cicloalcanos, constantes físicas, 33
cicloalquenos, 39-43
combustión, 25
fragmentación por espectrometría de masas, 509-512
insaturados, 11, 39-46
autooxidación en posición alílica, 928
normales, 32
poliméricos, 987
procedencia, 31
saturados, 9, 32
fórmula general, 14
síntesis de anillos pequeños, 453
terpenos, 568
Hidrocarburos alicíclicos, 30
Hidrocarburos alifáticos, 30
Hidrocarburos aromáticos, 31-32, 43-45
constantes físicas, 44
Hidrocarburos halogenados, utilización, 423-424
Hidrocloruro de canfeno, transposición estereoespecífica, 957
Hidrocloruro de hidrazina, en la reacción de Wolff-Kishner, 670
Hidrodimerización de compuestos conjugados, 1041
Hidroformilación de alquenos (oxo-reacción), 563-564
catalizador modificado, 565
Hidrogenación catalítica de:
aceites, 870
aldosas, 788
alquenos, 25, 39-41, 556-557
alquinos, 557
benzocarbonil derivados de aminoácidos, 843
Hidrogenación catalítica, 563
de alquenos y alquinos, 556-558
calor, de alquenos, 234
del benceno, 626-627
de 1,3-ciclohexadieno, 628-629
del ciclohexeno, 627-629
del ciclooctatetraeno, 632
calores de, (tabla) 628
catalizadores, 563
de compuestos aromáticos, 556
de compuestos carbonílicos, 557
desulfuración por, 838
estereoquímica, 556
de halogenoalcanos y aminas, 456
Hidrógeno (*ver también* Hidrogenación)
adición a:
alquenos, 21, 556-557
con monóxido de carbono, 665
alquinos, 557
adición al catalizador de Wilkinson, 563
electrodo normal (ENH), 938

Hidrógeno:
  índice de deficiencia, 14-16
  orbitales moleculares, 77-79
  orientación del spin del núcleo, 145
  reacción con monóxido de carbono, 567
Hidrogenólisis, 455-456
Hidrohalogenación:
  de alquenos y alquinos, 537-541
    orientación, 530
Hidrólisis de:
  almidón, 769
  amidas, 657
  β-cetoésteres y ésteres β-dicarboxílicos, 446
  derivados de ácidos carboxílicos, 337-340
  enaminas, 449
  ésteres, 334
  halogenoalcanos, primarios, 393
  halogenoalcanos, terciarios, 391-392
  ozónidos, 558
  péptidos, 832
  sacarosa, 772
  tioésteres en biosíntesis, 572-573
  triglicéridos, 870
Hidroperóxido de 2-butilo:
  formación y descomposición, 927
  reacción con ion cobalto III, 910
Hidroperóxido de 3-ciclohexenilo, 918
Hidroperóxido de α-tetralilo, 918
Hidroperóxidos de alquilo:
  descomposición a radicales alcoxilo, 927
  formación de aldehídos y cetonas, 927
  preparación por oxidación radicalaria de alcanos, 927
Hidroperóxidos, producidos por la oxidación radicalaria de alcanos, 927
Hidroquinona (*ver también* 1,4-Dihidroxibenceno) en el revelado fotográfico, 693
Hidrótopos, 1041
α-Hidroxiácidos, a partir de α-dicetonas aromáticas, 963
γ-Hidroxiácidos, lactonización, 333
δ-Hidroxiácidos, lactonización, 333
Hidroxialquilación del fenol, 672
p-Hidroxiazobenceno, 662
Hidroxibenceno (*ver también* Fenol), 51
3-Hidroxibutanal, 291
  deshidratación, 294
4-Hidroxibutanal, 265
29-Hidroxi-3,11-dimetil-2-nonacosanona, 897
Hidróxilo de bario, como catalizador básico, 295
Hidróxido de *N,N*-dimetilpiperidinilo, 498
Hidróxido de tetraetilamonio, eliminación, 496
Hidróxido de *N,N,N*,2-tetrametil-2-butilamonio, 496
Hidróxido de *N,N,N*-trimetil-2-butilamonio, eliminación, 484
Hidróxido de *N,N,N*-trimetil-3-dueteriobiciclo [2.2.1]-2-heptilamonio, eliminación, 481
Hidróxido de *N,N,N*-trimetilciclo propilamonio, 497
β-Hidroxiésteres, como productos de la reacción de Reformatsky, 284
2-Hidroxictanonitrilo, 259
3-Hidroxi-3-fenilpropanoato de etilo, 285
2-Hidroxi-3-fenilpropanonitrilo, 259
Hidroxilación de alquenos, estereoquímica, 531
Hidroxilamina:
  reacción con:
    aldosas, 785, 786
    compuestos carbonílicos, 304
Hidroxilo, grupo, 30, 47
1-Hidroxi-4-metilbenceno, 51
β-Hidroxi-β-metilglutaril coenzima A, 572
3-Hidroxi-2-metilpentanal, 294
4-Hidroxi-4-metil-2-pentanona, preparación *vía* reacción aldólica, 292
o-Hidroximetoxibenceno, ruptura ácida, 429
2-Hidroxinitrilos:
  de origen natural, 262-263
  por reacción de aldehídos con cianuro de hidrógeno, 258
2-Hidroxioxaciclopentano, 265
4-Hidroxiprolina, 827
(*R*)-2-Hidroxipropanato sódico, 418
2-Hidroxipropanonitrilo, 259
3-Hidroxitetrahidrofurano, 219
Hidruro de diisobutilaluminio, 888-889
Hidruro de litio y aluminio, 271, 278, 350
  como reactivo nucleófilo sobre carbonos saturados, 454-455
    reducción de:
      aldehídos y cetonas, 271-274
      azidas de alquilo, 442
      derivados de ácidos carboxílicos, 350-351
      isocianatos de alquilo, 442
Hidruro de litio y aluminio deuterado, reacción con halogenoalcanos y alquiltosilatos, 455
Hidruro de tributilestaño:
  reacción con:
    halogenuros de alquilo, 919
    halogenuros de arilo, 919
  reducción de ditiocarbonato, 791
Hidruro de litio y tri-*terc*-butoxialuminio, 351
Hidruro sódico, 363-365
  en la preparación del iluro, 299
Hidruros como reactivos nucleófilos sobre carbonos saturados, 454-455
Hidruros de estaño, reducción de halogenuros, 919
Hidruros metálicos (*ver también* Hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico, etc.), 271
Hidruro de tetracarbonilcobalto, 565
Hierro, en hemo, 567
Hinsberg, test para aminas, 373
Hiperconjugación, 235
Hipobromito sódico, reacción con amidas, 949
Hipoyodito sódico, reacción con aldosas, 777
L-Histidina:
  función en la quimotripsina, 856-857
  ligando, 568
  pK_a, 829
  solubilidad en agua, 824
Hofmann, eliminación en sales de amonio cuaternario, 496-498
  orientación, 482
Hofmann, transposición de *N*-halogenoamidas, 948-950
  curso intramolecular, 949
  mecanismo, 950
  retención de la configuración del grupo que migra, 949
Homólogos, 32
Hormonas:
  corteza suprarrenal, 874
  juveniles, 895
  peptídicas, 833
  sexuales, 874
Hormonas esteroides, 254
  de la corteza adrenal, 874
  escualeno como precursor, 877-878
  esteroles, 874
  formación de los anillos en su síntesis, 877
  hormonas sexuales, 874, 883
  métodos sintéticos, 877-878
  papel en el desarrollo del analisis conformacional, 876
  síntesis, 757-760
    cortisona, 879
  sistema anular tetracíclico, 874
Hormonas juveniles, 895
Hormonas sexuales, 883
Hückel, regla de, 630
Hund, regla de, 76
Hunsdiecker, reacción de, de los carboxilatos de plata, 923

D-(−)-Idosa, 770
Iluro de azufre, 299
Iluro de nitrógeno, 299
  como intermedio en la transposición de Stevens, 964
Iluro de octadeciltrifenilfosfonio, en la reacción de Wittig, 896
Iluros, 299-300
Iluros de fósforo, 299-300
Imagen especular (*ver también* Enantiómeros), 106, 123
Imidas, preparación, 346
Iminas, 301-302
  aminación reductiva, 307-309
  como intermedios:
    en la reacción de Eschweiler-Clarke, 308
    en reacciones de transaminación, 303-304
    en la síntesis de Strecker, 830
Impedimento estérico:
  del grupo neopentilo, 406
  en reacciones S_N2, 405-407
    de compuestos cíclicos, 406-407
Indeno, 722
Indice de deficiencia de hidrógeno, 14-15
Indice de octano, 555
Indice de yodo, 533
Indoles, 708
Inducción asimétrica, definición, 277
Ingold y prioridad en la nomenclatura, 100
Inhibición de resonancia por factores estéricos, 236
mio-Inositol, 771
Inositoles, 771
Insecticidas, hidrocarburos halogenados, 57, 423
Insulina:
  elucidación de la estructura, 835
  secuencia de aminoácidos, 838-839
Interacciones dipolares en reacciones S_N, 409-411
Interacciones no enlazantes, de compuestos cíclicos en reacciones S_N2, 407
Intermedio de reacción, en la esterificación e hidrólisis de ésteres, 338
Inversión de configuración en reacciones S_N2, 394-396
Ion alquiltiolato como grupo saliente, 343
Ion amiduro como base fuerte, 217
Ion amonio cuaternario, 54
Ion azida, reacción con tosilatos de alquilo, 441
Ion bicarbonato como base débil, 227
Ion bisulfito como nucleófilo y como base, 401
Ion bromonio, 531, 534
Ion carbonato, estructura electrónica, 19
Ion carbonio no clásico, 958
Ion cianuro, como ligando de porfirinas, 568
  como reactivo nucleófilo, 257, 451-452
Ion cloronio, 240
Ion cloruro, estructura electrónica, 8
Ion etanoato, híbridos de resonancia, 224-225
Ion fenonio:
  evidencia espectroscópica, 232
  intermedio en transposiciones, 946
Ion hidronio, como ácido, 208
  concentración en solución acuosa, 209
Ion hidróxido, como base, 208
  en reacciones de sustitución nucleófila, 238
Ion mercurinio como intermedio, 544

Resonancia magnética nuclear (RMN):
  núcleos acoplados, 153
  protón, 144
Resonancia paramagnética electrónica, espectro:
  del anión radical benceno, 911
  del radical libre metilo, 916
Resonancia paramagnética electrónica, espectroscopía (RPE), 915-916
  atrapadores de spin, 917
  desdoblamiento hiperfino, 916
Resonancia de no enlace, 235
Resonancia de spin electrónico (*ver* Resonancia paramagnética electrónica)
Resorcinol (*ver* 1,3-Dihidroxibenceno)
Respiración, ciclo de Krebs, 814-816
Retención de la configuración, 395
Retinal, 575
Retimol (vitamina A), 575
Reversibilidad microscópica, principio, 338
Ro, constante de reacción, 649
Riboflavina (vitamina B_2), 704, 809
  precursor de FAD, 857
Ribonucleasa:
  secuencia de aminoácidos, 849
  síntesis mediante el método Merrifield, 846
D-(—)-Ribosa, 769-770
  nucleósidos con, 806
RMN, escala *delta* en espectros, 146
Roberts, mecanismo de bencino, 685
Robinson, anelación de, 295, 590-591
  uso en síntesis de esteroides, 880
Rodio, 556
  catalizador en la formación de ácido etanoico, 566
Rodopsina, 575
Rotación del plano de la luz polarizada, 123
Rotación restringida sobre dobles enlaces carbono-carbono, 95, 97, 98-99.
Rotación restringida sobre enlaces sencillos carbono-carbono, tensión de torsión, 105
Rotámeros, 105
RPE (*ver* Resonancia paramagnética electrónica)
RSE (*ver* Resonancia de spin electrónico)
Ruptura de enlace:
  energía, 87
  heterolítica, 88
  homolítica, 88
Ruptura homolítica de enlaces:
  por calor, 908
  por irradiación, 1021
Rutenio, 556
Rutenoceno, 677
Rutherford, Lord, y el modelo nuclear y electrónico del átomo, 72
Ruzicka y elucidación de estructuras de terpenos, 569

S- prefijo que designa la configuración absoluta, 125-126
Sacáridos, 767
Sacarina, 692, 772
Sacarosa, 769, 795-797
  componentes monosacáridos, 796
  dulzor, 772
  enlaces glucosídicos, 796
  hidrólisis, 772, 796
Sachse, estructura no plana del ciclohexano, 109
Sales de ácido sulfónico, 341
Sales de alquilamonio, 345
Sales de amonio, 345
  cuaternario, transposición, 963
Sales de amonio cuaternario, 439
  reacciones de eliminación, 483, 484, 496
Sales de arenodiazonio:
  acoplamiento, 662-663
Sales de arenodiazonio:
  reacciones, 681-683
  reducción con ácido hipofosforoso, 683
Sales carboxilato, electrooxidación, 1032, 1044
Sales de diazonio, acoplamiento, 662-663
  alifáticas, 438
  aromáticas (*ver también* anilina, reacción con ácido nitroso), 438
Sales de fosfonio, 300
  preparación, 442
Sales de nitronio como agentes nitrantes, 654
Sales de sulfonio:
  preparación a partir de sulfuros y halogenoalcanos, 434
  sabor dulce, 772
  transposición, 963
Sales de sulfonio, reacciones de eliminación, 484
Sandmeyer, reacción de, 682, 921
Sanger, reactivo para la identificación de aminoácidos *N*-terminales, 835
Sanger y secuencia de aminoácidos de la insulina, 835
Santonina, 982
Saponificación, 341
Saponificación de aceites, 870
Saytzeff, orientación en la eliminación, 482
Schiemann, reacción de, 682
Schiff, bases de (*ver también* Iminas), 301
Schmidt, transposición de azidas de acilo, 950
Schotten-Baumann, preparación de ésteres de, 383
Schrodinger, ecuación de onda, 73
Sec- prefijo abreviado de secundario, 69
Seda, 1004
  composición de aminoácidos, 1004
  conformación de hoja plegada, 1005
  propiedades físicas, 987
Selenóxidos, eliminación para formar alquenos, 501
Semicarbazida, 305
Semicarbazonas, 305
Semipinacol, transposición, 941
Series homólogas, 32
L-(−)-Serina:
  correlación de configuración con el ácido láctico, 825
  pK_a, 829
  solubilidad en agua, 823
Sesquiterpenos, 569
Sigma, constante de sustituyente:
  definición, 650
  valores (tabla), 651
Sililación, de carboniones enolato, 449
Simetría orbital:
  aplicaciones, 586
  aplicaciones a:
    procesos fotoquímicos, 1029-1030
    reacciones pericíclicas, 602, 604
      método HOMO-LUMO, 604-609
    transposiciones moleculares, 964
  diagrama de correlación, 608-609
Síntesis:
  de compuestos orgánicos, 730-761
  consideraciones estereoquímicas, 750-753
  diseño, 730-734
    esqueleto carbonado en un compuesto objetivo, 735
    grupos funcionales en el compuesto objetivo, 735
    materiales de partida, 735
  eliminación de grupos funcionales, 747-748
  estrategia, 457-459
  interconversión de grupos funcionales, 745-749
  reacciones de construcción, 734, 736-745
    desconexiones, 736-741
    reacciones de anelación, 742-743
Síntesis:
    reacciones de fragmentación, 744
  relaciones entre separación y reacciones de construcción, 738, 740
  uso de grupos protectores, 749
  utilización de reacciones aldólicas, 295-298
  utilización de reactivos de Grignard, 284-286
Sintones, 734
Sistema conjugado, 226, 586
Sistema de prioridad para la configuración absoluta, 124
Sodio:
  reacción con:
    amoníaco líquido, 454
    halogenoalcanos, 453
  en la reducción de anillos aromáticos, 695, 931-932
Solvatación, de componentes de las reacciones SN, 410-412
Sobitol (*ver* D-Glucitol)
Staudinger y estructura de polímeros, 985
Stevens, transposición de, 963-964
Stobbe, condensación de, 386, 757
Strecker, síntesis, de α-aminoácidos, 310, 830
Succinaldehído (*ver también* Butanodial), 309
Succinato, 816
Succinato de monometilo, 333
Succinil CoA, 816
Sulfanilamida, 373
Sulfato ácido de etilo, 372
Sulfato de dialquilo, reacción con alcoholes, 426-427
  preparación, 372
Sulfato de dietilo, 425, 543
  reacción de alcoholes, 426
Sulfato de dimetilo, 372, 426-428
  reacción con:
    ácidos carboxílicos, 432
    glicósidos, 782
    sacarosa, 797
Sulfato de etilo, 429, 543
Sulfato de mercurio (II), 543
Sulfito de dietilo, 772
Sulfito sódico, 434
  reacción con halogenoalcanos, 372
Sulfitos de dialquilo, oxidación, 372
  preparación, 372
Sulfolano, 655
Sulfonación:
  de compuestos aromáticos, 372, 658-660
  reversibilidad, 659
Sulfonamidas, 372
  preparación, 373
Sulfonas, producidas por oxidación de sulfuros, 434
Sulfóxidos, producidos por oxidación de sulfuros, 434
Sulfuro, como agentes para uniones entrecruzadas en cauchos, 988
Sulfuro de dibencilo, 443
Sulfuro de dimetilo, 53, 434
  como grupo saliente, 506
  oxidación, 434
Sulfuro de dipropilo, 433
Sulfuro de etilo e isopropilo, 487
Sulfuro de hidrógeno, 435
  reacción con anhídridos, 342
Sulfuros, 53
  nomenclatura, 68
  oxidación con peróxidos, 434
  preparación a partir de tioles y halogenoalcanos, 434
  reacción con halogenoalcanos, 434
Superácido, 946
Suprafacial, 606
Sustancia de la abeja reina, 895
Sustitución aromática, electrófila, 635, 637
  acilación de Friedel-Crafts, 635, 665, 668-670, 688

Sustitución aromática, electrófila:
alquilación de Friedel-Crafts, 665-668
de aromáticos policíclicos, 697-700
complejos *pi* intermedios, 646-647
complejos de transferencia de carga como intermedios, 646
constantes para los sustituyentes, 651
con desplazamiento de grupos sustituyentes, 663
efecto orientador del primer sustituyente, 637-641
efectos de los sustituyentes:
ecuación de Hammett, 649-652
factores parciales de velocidad, 647
sobre la velocidad y la orientación, 643
factores parciales de velocidad (tabla), 648
grupos activantes, 642
grupos desactivantes, 642
en la halogenación, 635, 656-658, 689
del tolueno, 686
influencia de los reactivos en la proporción de los productos sobre los reactivos, 646
por iones arenodiazonio, 662-663
mecanismos, como adición-eliminación, 636-637
del naftaleno, 697
nitración, 635, 652-656, 687
halógeno bencenos, 644
fenol, 639
tolueno, 638
orientación:
en anillos polisustituidos, 645
en la segunda sustitución, 637-641
orientadores a *meta*, 641, 644
orientadores *orto-para*, 643-644
sulfonación, 658-660
sustituyentes atrayentes de electrones, 641
sustituyentes dadores de electrones, 639
taliación, 660-662
impedimento estérico, 661
reversibilidad, 661
uso en síntesis, 688-689
velocidades relativas, en bencenos sustituidos, 641-643
Sustitución ipso, 663-664
Sustitución nucleófila aromática, 678-687, 1045
bencino, como intermedio, 684-685
de compuestos de aril talio, 661
en el desplazamiento de nitrógeno de iones diazonio, 681
estudios cinéticos, 680
grupos salientes, 680
de halogenobencenos con amoniaco, 678
mecanismo adición-eliminación, 678-681
mecanismo eliminación-adición, 684
reactividad de los halógenos, 684
en la piridina, 711
Sustitución nucleófila en carbonos saturados, 241
ámbito de aplicabilidad, 413-415
características, 412
comparación entre mecanismos, 412
de dimetil sulfóxido con alquiltosilatos o halogenoalcanos, 506
efecto de la estructura del reactivo, 402
efecto del grupo saliente, 400
efecto de la nucleofilia del reactivo, 400-402
efecto de la polarizabilidad de reactivos nucleófilos, 401
efecto del volumen del nucleófilo, 402
eliminación como reacción competitiva, 414-417
estereoquímica, 394-398
éteres corona como agentes acomplejantes de cationes, 411
factores que tienen influencia mecanística, 399-403
de halogenoalcanos, 424-425
con amoniaco y aminas, 436
con ion cianuro, 451-452
con carbaniones enolato, 443-447
Sustitución nucleófila en carbonos saturados:
con compuestos de azufre, 433-435
mecanismo en la reacción concertada, 390-391
en carbonos saturados, 390-393
en la disociación heterolítica, 390-391
mecanismo S_N1:
alcoholes terciarios a halogenoalcanos, 421
carbocationes como intermedios, 397
cinética, 391
del cloruro de *ter*-butilo con agua, 391
de compuestos cíclicos, 407
correlación de la estabilidad de los carbocationes con la velocidad, 404-405
diagrama del perfil de energía, 392
efecto de la estructura del sustrato en las velocidades de sustitución (tabla), 404
efectos del disolvente en la velocidad, 408-409
estereoquímica, 397-399
halogenoalcanos terciarios a alcoholes, 425
hidrólisis de ésteres alquil terciarios, 433
de la hidrólisis de halogenoalcanos terciarios, 425
influencia de la concentración sobre la velocidad, 391
en la metanólisis del éster, 397
paso determinante de la velocidad, 391
velocidades de etanólisis (tabla), 394
velocidades relativas de la solvólisis (tabla), 408
mecanismo S_N2:
alcoholes primarios y secundarios a halogenoalcanos, 421-422
en la ciclación de dihalogenuros, 1038
ciclo estereoquímico, 397
cinética de la pérdida de la actividad óptica, 395
de cloroetano con hidróxido sódico, 393-394
diagrama del perfil de energía, 393
de diarilcuprato con halogenoalcanos, 451
efecto de la estructura del reactivo sobre las velocidades de sustitución (tabla), 404
efecto de la nucleofilia en la velocidad (tabla), 402
efectos del disolvente en la velocidad, 409
efectos de los factores estéticos, 405-407
estructura del estado de transición, 394
halogenoalcanos primarios a alcoholes, 424
impedimento estérico de compuestos cíclicos, 407
impedimento estérico del grupo neopentilo, 406
influencia de la concentración sobre la velocidad, 392
intramolecular, 417-419
inversión de la configuración, 394-397
del ion cianuro con halogenoalcanos, 451
del ion hidruro con halogenoalcanos y tosilatos de alquilo, 454-455
participación de grupo vecino, 418
reacción de fosfitos de trialquilo con halogenoalcanos, 442
reacción de halogenoalcanos con compuestos de azufre, 433-435
en la ruptura de éteres, 430
mecanismo S_Ni:
alcohol con cloruro de tionilo, 421
de oxiranos con reactivos organometálicos, 452
de pirofosfato de 2-isopentenilo, 573
reacción de acoplamiento de halogenoalcanos, 453
sililación, 449
solvatación de los componentes, 410-412
Sustitución nucleófila en carbonos saturados:
transposiciones como reacciones competitivas, 413-417
uso en secuencias, sintéticas, 456-459
Sustitución nucleófila en compuestos con fósforo, 375-377
Sustitución nucleófila sobre carbonos insaturados:
de compuestos carbonílicos, mecanismo, 326
de derivados de ácidos carboxílicos, 324
Sustrato:
complejación con enzima, 854
definición, 238

Taladradores del maíz, atrayentes sexuales, 894
D-(+)-Talosa, 770
Tartrato amónico y sódico, 128
Tartrato potásico, 128
Tartrato de sodio y rubidio, 126
Taurina, componente de los ácidos biliares, 882
Tautomería cetoenólica, 287
Tautomería de enoles, 543
Tautomería, definición, 230
Tautomería enlace-valencia, 981
Tautómeros, 287
Técnicas espectroscópicas para la determinación de estructuras, 140
Teflón, 1009
Tensión angular de los cicloalcanos, 108
Tensión de torsión, 105
Tensioactivos, 342
catiónicos, 441
lecitinas y cefalinas, 873
Teoría atómica de Dalton, 3
Teoría de la fuerza vital, 4
Teoría de la repulsión de los pares de electrones de las capas de valencia (VSEPR), 85-87
y el estado de transición S_N2, 394-396
Teoría de la resonancia, 224
aplicada a la estructura del benceno, 225
Teoría del enlace, 72
terc, abreviatura de terciario, 69
Terpenos, 568-576
biosíntesis, 571, 574
extracción de la madera, 802
olores de plantas, 568
semejanza con feromonas, 895
α-Terpineol, 888
Terreína, 582
Terylene, 1007
Testosterona, 883
oxidación, 507
Tetraacetato de plomo, ruptura oxidativa de glicoles, 507-508
Tetrabencilcirconio, 563
1,2,5,6-Tetrabromohexano, deshidrohalogenación, 502
1,1,2,2-Tetrabromopropano, 533
Tetracianoetileno, como dienófilo, 597
Tetraciclo [2.2.0.$0^{2,6}$.$0^{3,5}$] hexano, 121
Tetraclorometano (tetracloruro de carbono), ángulos de enlace, 83
constantes físicas, 58
Tetracloroplatinato potásico, 562
Tetracloruro de carbono (*ver* Tetraclorometano)
Tetracloruro de titanio, catalizador con trietilaluminio, 995
Tetradecano, 35
Tetraetil plomo, por electrorreducción de bromoetano, 1037
1,1,2,2-Tetrafenil-1,2-etanodiol, transposición del catión, 940
por fotorreducción de la benzofenona, 1019
1,1,2,2-Tetrafeniletanol, deshidratación, 491
Tetrafenileteno, 491
Tetrafluoroborato de arenodiazonio, formación y descomposición, 682, 683

Tetrafluoroborato de bencenodiazonio:
  copulación con *N,N*-dimetilanilina, 662
  formación y descomposición, 683
Tetrafluoroborato de nitronio, 655
Tetrafluoroetileno, 1009
Tetrahidrofurano, 706
  como disolvente con compuestos organometálicos, 280
Tetrahidronaftaleno:
  autooxidación, 928
  deshidrohalogenación, 502, 696
Tetralina (*ver* Tetrahedronaftaleno)
1-Tetralona, 671
1,2,3,4-Tetrametilbenceno, constantes físicas, 44
1,2,3,5-Tetrametilbenceno, constantes físicas, 44
1,2,4,5,-Tetrametilbenceno, constantes físicas, 44
2,3,5,6-Tetrametilbenzoato de metilo, 432
3,3,*N,N*-Tetrametilbutanamina, 54
Tetrametilenglicol, 994
(*Z*)-2,2,5,5-Tetrametil-3-hexeno, adición de cloro, 536
2,2,4,4-Tetrametil-3-pentanona, 284
Tetrametil plomo, generación de radicales libres metilo, 907
N,N,2,2-Tetrametilpropanamida, 353
N,N,2,2-Tetrametilpropanamina, 353
Tetrametilsilano, señal de referencia en espectros de RMN, 147
Tetraterpenos, 569, 574
Tetróxido de osmio, reacción con alquenos, 551
THF (*ver* Tetrahidrofurano)
Thomson y el descubrimiento del electrón, 72
Tiamina (vitamina B_1), 704
  acidez, 857
  coenzima usado en la descarboxilación de α-cetoácidos, 857
3-Tia-1-pentanol, 417
Timidina, 805
Timina, 806
  en el ADN, 860
  enlaces de hidrógeno con adenina, 860
Tioacetales, 270
Tioacetato de metilo, 343
Tioácido, 343
Tiocetales, 270
Tiocianato sódico, 434
Tiocinato de isopropilo, 434
Tioéster del coenzima A, 366
Tioésteres:
  preparación, 343
  reactividad, 343
Tiofeno:
  acetilación, 713
  fuentes, 703
  preparación industrial, 707
  sustitución electrófila, 713
  sulfonación, 714
Tioles, 51
  adición a aldehídos y cetonas, 270
  adición radicalaria a alquenos, 926
  nomenclatura, 68
  nucleofilia, 270
  reacciones con:
    derivados de ácidos carboxílicos, 343-344
    halogenoalcanos, 433-434
Tipos de reacción, clasificación, 238
L-Tirosina:
  pK_a de la, 829
  ruptura de la amida con quimotripsina, 837
  solubilidad en agua, 823
TMS (*ver* Tetrametilsilano)
α-Tocoferol (vitamina E), 575
  como antioxidantes, 928
Tocoferoles, 935
3-*p*-Tolilpropanonitrilo, 307
Tolueno, 43, 455, 624-625
  acetilación, distribución isomérica, 648
Tolueno:
  acilación, 669
  alquilación, 638, 667
  bromación, distribución isomérica, 648
  cloración, 424
    distribución isomérica, 648
    fotoquímica de la cadena lateral, 686
  constantes físicas, 44
  metilación, distribución isomérica, 648
  nitración, 652, 687
    oxidación del grupo metilo, 691
    con sales de nitronio, 654
    por alquilación del benceno, 665
    en secuencias sintéticas, 687-688
    sulfonación, 660
    taliación, 660
    velocidad relativa, 642
p-Toluenosulfonato de butilo, 373
Tollens, reactivo de, 777
Tollens, test de aldehídos de, 559
Tosilato de bencilo, reacción con azida sódica, 441
Tosilato de *cis*-4-*terc*-butilciclohexilo, 479
Tosilato de *trans*-4-*terc*-butilciclohexilo, 479
Tosilato de 4,4-dimetil-2-pentilo, eliminación, 484
Tosilato de *eritro*-3-fenil-2-butilo, eliminación, 478
Tosilato de *treo*-3-fenil-2-butilo, participación del grupo arilo en la acetolisis, 946
Tosilato de (*S*)-2-fenil-1-Metiletilo, 396
Tosilato de 1-octilo, 506
Tosilato de 2-octilo, reacción con trietil borohidruro de litio, 455
Tosilato potásico, reacción con halogenuros de glicosilo, 794
Tosilatos de alquilo:
  reacción con:
    dimetilsulfóxido, 506
    hidruros, 455
trans, prefijo, 97
Transaminación:
  de aminoácidos y cetoácidos, 303-304
  piridoxal como coenzima, 857
Transaminasa, enzima, 303
Transesterificación, 336
Transferasa de metilo, 436
Transferencia de la información genética, 859-863
Transmetilación biológica, 435
Transposición bencidínica, 980
Transposición del ácido bencílico, 963
Transposición en la desaminación de α-aminoalcoholes, 941
Transposición de Amadori, 983
Transposición de McLafferty en espectrometría de masas, 515
Transposición pinacolínica, 940-943
Transposiciones:
  ácido bencílico, 963
  de ácidos hidroxámicos, 950
  Amadori, 983
  aniónicas, 961-964
  1,2-aniónicas, 963-964
  antraesteroídica, 982
  aptitudes migratorias, 941-943
  Arndt-Eistert, 947
  asistencias del grupo vecino arilo, 945
  a un átomo deficiente en electrones, 938, 959
  de azidas de acilo, 950
  Baeyer-Villiger, 953-954
  Beckmann, 951-952
  bencidina, 980
  de carbocationes en espectrometría de masas, 514
  del catión neopentilo, 939
  de 2,5-ciclohexadienos, mecanismo, 1027
  Claisen, 968
  Cope, 968
Transposiciones:
  Curtius, 950
  curso estereoquímico, 943-946
  en la descarbonilación de aldehídos aril-sustituidos, 960
  electrocíclicas, 970-974
  Favorskii, 961-962
  fotoquímica de 2,5-ciclohexadienonas, 1027
  Fries, por irradiación, 1027-1028
  de *N*-halogenoamidas, 949
  Hofmann, 948
  inversión de configuración en el carbono al que se dirige la migración, 943-944
  Lossen, 950
  Meisenheimer, 964
  migración desde el boro al carbono, 955-957
  migración desde el boro al nitrógeno, 955
  migración desde el boro al oxígeno, 954-957
  migración a un carbono, 946-948
  migración a un carbocatión, 938-946
    mecanismo, 939-940
  migración de grupos arilo en radicales libres, 960
  migración al nitrógeno, 948-952
  migración al oxígeno, 953-954
  molecular, 938-978
  retención de configuración del grupo que migra, 943
  Schmidt, 950
  sigmatrópica, 965-970
  Stevens, 963-964
  Wagner-Meerwein, 939-940
  Wittig, 963
  Wolff, 946
Transposiciones electrocíclicas, 970-974
  curso estereoquímico, 970-972
  estudio por diagramas de correlación, 971-973
Transposiciones moleculares, 938-978
  por irradiación, 1026-1028
Transiciones moleculares, energía, 1013
Transposiciones sigmatrópicas:
  análisis HOMO-LUMO, 966, 967
  Claisen, 968
  Cope, 968-970
  curso estereoquímico, 966, 967
  migración del grupo alquilo en un cicloalqueno, 965
    de hidrógeno de un polieno, 964-965
    de un enlace sigma entre dos partes de un dieno, 965
α, α-Trehalosa, 798
Trementina, 568
L-Treonina:
  pK_a, 829
  solubilidad en agua, 823
Treosa, 477
D-(-)-Treosa, 770
  homologación de Fischer-Kiliani, 783
Triacetato de talio, como catalizador ácido de Lewis, 679
Triacetato glicérido, 337
Trialquilborano-monóxido de carbono:
  con hidruro de trimetoxialuminio y litio, 937
  oxidación, 956-957
  transposición molecular, 547
Trialquilboranos, 546
1,3,5-Tribromobenceno, 683
Tribromuro de piridino, 532
Triciclo [3.2.1.$0^{1,5}$] octano, 1038
Tricloroetano, 561
2,2,2-Tricloroetanol, 350
Triclorometano (cloroformo):
  adición radicalaria a alquenos, 926
  constantes físicas, 58
  propiedades de simetría, 121-122
  reacción con:
    base fuerte para formar diclorocarbeno, 552
    fenol, 675

Sustitución aromática, electrófila:
alquilación de Friedel-Crafts, 665–669
de aromáticos polici[illegible]

Tricloruro de cromo, 676
Z-9-Tricoseno (Muscalure), 894
Tridecano, 35
1,3,3-Trideuteriociclohexeno, adición de halogenuros de hidrógeno, 540
Triésteres de glicerilo, 341
Trietanolamina, 437
Trietilaluminio, catalizador con tetracloruro de titanio, 995
Trietilamina (*ver N, N*-Dietiletamina)
Trietilborohidruro de litio, 455
Trifenilfosfina, 442
en el catalizador de Wilkinson, 563
en la reducción de óxidos de amina y sulfóxidos, 442
Trifenilmetano, 44, 455
constantes físicas, 44
Trifenilmetanol, 355
Trifenilmetiluro sódico, 365
1,1,5-Trifenil-4-penten-1-ol, 586
3,3,3-Trifenilpropanal, descarbonilación y transposición, 960
1,3,3-Trifenil-1-propanona, 586, 591
1,1,3-Trifenil-2-propen-1-ol, 591
3,3,3-Trifenilpropeno, 493
2,2,2-Trifluoroetanol, pK_a, 221
Trifluorometanolsulfonato de nitronio, 655
Trifluoruro de boro:
como ácido de Lewis, 214
ángulos de enlace y planaridad, 85
como catalizador en la polimerización, 553
iniciador en la polimerización, 994
en la preparación de diborano, 352
Trifosfato de adenosina (ATP), 808
como agente fosforilante, 572–573
etapas en su formación, 344
formación en la glicólisis, 814
hidrólisis, 375
interconversión a ADP, 808
reacción con metionina, 435–436
Triglicéridos, 341, 868
determinación de la insaturación, 870
hidrogenación de dobles enlaces, 870
hidrólisis, 870
oxidación de dobles enlaces, 870
1,2,4-Trihidroxibutano, 219
Triisopropóxido de aluminio como agente reductor, 276
2,*N*,*N*-Trimetilalanina, basicidad, 236
1,2,3-Trimetilbenceno, constantes físicas, 44
1,2,4-Trimetilbenceno, constantes físicas, 44
1,3,5-Trimetilbenceno (mesitileno), bromación, 656
constantes físicas, 44
reacción con fluoruro de metanoílo, 670
2,2,4-Trimetilpentano, 555
2,3,4-Trimetil-3-pentanol, 283
2,4,4-Trimetil-2-penteno, 554
Trinitrato de glicerilo, 384
1,3,5-Trinitrobenceno, reacción con metóxido sódico, 681
2,4,6-Trinitrofenol, 680
2,4,6-Trinitro-1-metoxibenceno, aducto con etóxido potásico, 680
2,4,6-Trinitrotolueno (TNT), 655
Trióxido de aluminio (*ver* Oxido de aluminio)
Trióxido de azufre en la sulfonación de compuestos aromáticos, 372, 659
Triple enlace carbono–carbono, 45
Tripsina, ruptura específica de péptidos, 837
Tripticeno, 722
L-Triptófano, 55
destrucción en la hidrólisis ácida de péptidos, 833
pK_a, 829
ruptura de la amida con quimotripsina, 837
[illegible] agua, 823
Triterpenos, 569
Triyoduro de fósforo, 421
Tropina, 309
Tropinona, síntesis *vía* reacción de Mannich, 309

Umbelulona, 570
Undecano, 35
constantes físicas, 33
Unidades de isopreno, 569
Uracilo, 703–705, 886
Urea:
a partir de cianato amónico, 3
en la preparación de resinas, 1002
Uridina, 885
difosfato, 808
síntesis, 808

Valencia, 7
γ-Valerolactona, 953
L-Valina:
pK_a, 829
solubilidad en agua, 823
Van't Hoff y la teoría del carbono tetraédrico, 6, 121
Velocidad de establecimiento del equilibrio, 215
Velocidades de reacción, 237
ecuación de velocidad, 246
efecto de:
cambios de temperatura, 244
catalizadores, 244
disolventes, 244
estructura de los reactivos, 244–246
y energía de activación, 242
estudio (*ver también* Cinética), 246
medición, 246
molecularidad de la reacción, 247
orden de reacción, 247
β-Vetivona, síntesis, 755–756
Vibraciones moleculares, 170
frecuencias de deformación, 170, 171
frecuencias de tensión, 170, 171
modos, 170
Vilsmeyer, reacción de, 674
Vinil acetileno, 561
Vinil dialquilboranos, conversión a alquenos y cetonas, 549
Visión, papel de la vitamina A, 575
Vitamina A, 295, 595
síntesis, 761
Vitamina B_1 (tiamina), 704
Vitamina B_2 (riboflavina), 704
Vitamina B_6 (piridoxal), 857
Vitamina C (ácido ascórbico), 819
Vitamina D_2, a partir del ergosterol, 1028
Vitamina E (tocoferol), 576, 928
Vitamina K_1, 694
Vitamina K_2, 694
Vitaminas, actuación como coenzimas, 857
Voltametría:
cíclica, 1033
polarografía, 1033
Voltamograma, 1033
Vulcanización del caucho, 988

Wacker, proceso de, 966–967
Wagner-Meerwein, transposiciones de, 939–940
Watson, y la doble hélice de ADN, 859
Werner y el número de coordinación, 7
Wieland y la estructura del colesterol, 875
Wilkinson, catalizador de, 563
Wilkinson y compuestos organometálicos de metales de transición, 563
Williamson, síntesis de éteres de, 426–428
Windaus y la estructura del colesterol, 875
Winstein y el cation norbornilo, 958
Wittig y la formación de enlaces carbono–carbono, 299
Wittig, reacción de, 299–300
preparación de sales de fosfonio, 442
Wittig, transposición de éteres, 963
Wöhler y la conversión de compuestos inorgánicos en orgánicos, 4
Wolff-Kishner, reducción de grupos carbonilo, 671
Wolff, transposición de α-diazocetonas, 946
Woodward-Hoffmann, reglas sobre la conservación de la simetría orbital, 602–604
Woodward y la síntesis del colesterol, 875
Wurtz-Fittig, reacción de, 453
Wurtz, reacción de, 453

X-símbolo para los halógenos, 69
Xantato, derivados en rayón, 1005
Xantato, pirólisis, 500
Xilenos (*ver* Dimetilbencenos), 44
Xilopiranos, 677
D-Xilopiranósido de metilo, 782
D-(+)-Xilosa, 770, 784
L-Xilosa, 788

Yodo:
adición a alquenos, 532
captura de radicales libres, 922
reacción con radicales libres, 907
Yodo, ^{128}I en el mecanismo S_N2, 395
p-Yodo-*terc*-butilbenceno, 662
Yodoalcanos, preparación a partir de cloroalcanos, 421
Yodobenceno, constantes físicas, 58
1-Yodobutano, 421
Yodociclohexano, 538
Yodometano:
constantes físicas, 58
metilación de aldosas por, 782
preparación, 421
reacción con:
aminas, 498
aminas terciarias, 441
azida sódica, 410
enolatos, 444–445
hidrazina, 442
hidruro, 454
sulfuros, 434
tricloro carbonilodio, 566
trifenilfosfito, 442
en reacciones de Grignard, 283
(*R*)-2-Yodoctano-^{128}I, 395
(*S*)-2-Yodoctano, con ion yoduro, 395
Yodoetano:
constantes físicas, 58
reacción con:
alcóxido, 427
disulfuro sódico, 434
isocianato sódico, 442
1-Yodopropano, reacción con hidrazin 442
Yoduro de benzoílo, 5
Yoduro de cobre (I), 453
Yoduro de *treo*-1,2-difenil-*N*,*N*,*N*-trimetilpropilamonio, elimina
Yoduro de hidrógeno, orientación e adición a alquenos, 530
Yoduro de *N*-metilpiridinio, 440
Yoduro de metiltrifenoxifosfonio,
Yoduro de tetrametilamonio, 54,
Yoduro de *N*,*N*,*N*-trimetilbencila transposición, 963
Yoduro de trimetilsulfonio, 434
α-Yonona, 555
β-Yonona, 555, 575

Z-prefijo para alquenos, 100
Zeise, sal de, 562
Ziegler-Natta, catalizador de:
para la coordinación de la pc 567, 996
para polietileno, 997, 998

n metilamonio:
fuerza ácida, 210
pK_a, 210
n metanonio, 958
n 4-nitrofenóxido, estructuras de resonancia, 232
n oxonio, 420
n permanganato, estereoquímica de la hidroxilación de alquenos, 531
n protonio, 540
n sodio, estructura electrónica, 7
n trimetilamonio, 223
nes alcanodiazonio, descomposición y transposición, 941
nes alcóxido, 224
estabilización, 225
nes bidentados, 401
nes carbonio (*ver* Carbocationes)
nes cinc, como ácidos de Lewis en reducciones biológicas, 277
nes fenóxido:
estabilización por resonancia, 233
estructuras de resonancia, 232
en la formación de éteres, 427
nes halogenuro, como reactivos nucleófilos, 419-422
nes solvatados en la reacción S_Ni, 397
soaloxazina, estructura cíclica en FAD, 809
sobiocianato de fenilo, reacción con péptidos, 834
sobutano, 32
deshidrogenación, 502
sobutileno (*ver también* 2-Metilpropeno), 502
sobutil metil sulfuro, 434
socianato de etilo, 949
reducción con hidruro de litio y aluminio, 441
socianato sódico, 442
socianatos de alquilo:
formación, 442
reducción, 442
socianatos, reacción con agua, 949
socitrato, 385, 816
L-Isoleucina:
pK_a, 829
solubilidad en agua, 823
somería, 4
configuracional, 124-130
constitucional, 11
estructural, 11
geométrica, 95-102
somerización (*ver también* Transposiciones, Transaminación) de:
alquenos por irradiación, 1027
1-alquinos a 2-alquinos, 503
2-alquinos a 1-alquinos, 503-504
sómeros:
configuracionales, 124-130
diastereómeros, 128-130
enantiómeros, 123-125
conformacionales, 105
definición, 4
estereoisómeros, 95
estructurales, 32, 97
geométricos, 97
energía de interconversión, 98
número máximo de estereoisómeros, 97
sooctano (*ver* 2,2,4-Trimetilpentano)
sopentano (*ver también* 2-Metilbutano), 34
sopreno, 561
unidad común en terpenos, 568
sopropilbenceno (cumeno), 666
constantes físicas, 44
4-Isopropilheptano, 38
1,2-O-Isopropiliden-L-glucosa, 778
1-Isopropil-4-metilbenceno, nitración, 662
3-Isopropil-2-metil-3-hexanol, 284
1-Isopropil-6-metilnaftaleno, 696
Jabón, 341-342
catiónico, 441
Jaula de disolvente para radicales libres, 924

K_a (*ver* Constante de acidez)
Kebulé y carbono tetravalente, 4, 5
Kebulé y las teorías sobre la estructura del benceno, 5, 625
Kendrew y análisis por rayos X de la estructura de mioglobina, 853
Keroseno, 32
Knoevenagel, condensación de, 366
Kolbe, electrooxidación de sales de ácidos carboxílicos, 1032, 1044
Kossel y enlaces por atracción de iones, 7
Krebs, ciclo de (ciclo de los ácidos tricarboxílicos o del ácido cítrico), 366, 384, 814-816
deshidratación del ácido cítrico en la respiración, 492
Kuhn-Roth, determinación de grupo metilo, 900

Lactama del ácido hexanoico, 1006
Lactamas, a partir de γ y d-aminoácidos, 345
Lactato, a partir de la reducción del piruvato, 816
Lactona 1,5-D-galacturónica, 818
Lactonas, 333
Lactonización, 333
Lactosa, 769, 795
componentes monosacáridos, 795
hidrólisis, 795
Laetrile, 262
Lana, 988, 1035
características, 1004
estirada, conformación de hoja plegada, 1004
estructura, 1004
fuerzas intermoleculares, 1004
fuerzas intramoleculares, 1004
Lanchnantocarpona, síntesis por reacción de Diels-Alder, 600
Lanosterol:
conversión a colesterol, 878
formación a partir del 2,3-epoxi escualeno, 877-878
Lavoisier y el oxígeno en la combustión de sustancias, 3
LeBel, teoría del carbono tetraédrico, 6, 121
Lecitinas:
estructura, 873
como tensioactivos, 873
Letras griegas en nomenclatura, 61
L-Leucina:
pK_a, 829
solubilidad en agua, 823
DL-Leucina, síntesis, 831
Lewis y estructuras electrónicas de puntos, 9
Lewis y teoría del enlace covalente, 7
Lexán, 1009
Licopeno, 574
Lignina, 802
Ligroína, 31
Limoneno, 569
irradiación del ópticamente activo, 1049
oximercuriación y reducción, 545
Lipasa, enzima catalizador de la hidrólisis de lípidos, 870
Lípidos:
definición, 868
esteroides, 874, 876
con glicerol, 868
esfingolípidos, 868
fosfolípidos, 868
triacilgliceroles, 868
liquenano, 804
L-Lisina:
ruptura del grupo carboxiamida por tripsina, 837
L-Lisina:
pK_a, 829
solubilidad en agua, 824
Lisozima, 839-841
Litio, 280-284
reducción de anillos aromáticos, 931-932
D-(—)-Lixosa, 770, 784
Longitudes de enlace, 90 (tabla) 92
Lossen, transposición de ácidos hidroxómicos, 950
LSD (*ver N,N*-Dietilamina del ácido lisérgico)
Luciferina, quimioluminiscencia de la luciérnaga, 1031
Lucita, 520, 1000
Luz ultravioleta, excitación por, 1013
Luz visible:
excitación por, 1013
región de longitudes de onda, 170
Lycra, 1010

Macrolida, 793
Macromoléculas, 985
proteínas, 822
Madera:
deslignificación, 803
como fuente de celulosa, 802
Magnesio, 280
en la clorofila, 568
dimerización en la reducción con, 930
Malatión, 376
Malato, 816
Malonato de dietilo:
alquilación, 444-445
anión enolato, reacción con halogenoalcanos, 444-445
bromación, 831
carbaniones, 444
dialquilación cíclica, 445
nitrosación, 831
pK_a, 444
reacción con etóxido sódico, 444-445
en la reacción de Michael, 589
en síntesis de α-aminoácidos, 830
Malonato de dimetilo en la reacción de Michael, 589
Malonil CoA, en la biosíntesis de ácidos grasos, 384, 871
Maltosa, 797-798
enlace α-glucosídico, 797-798
D-Manitol, 769-771
D-Manofuranósido de metilo, 783
α-D-Manopiranosa, 780
β-D-Manopiranosa, 780
α-D-Manopiranósido de metilo, 781-783
β-D-Manopiranósido de metilo, 781
D-(+)-Manosa, 770
producto de oxidación, 787
síntesis de Fischer, 787-788
D-Manosamina, 790
Mantequilla, ácidos grasos, 869
Marcaje isotópico con carbono-14 en biosíntesis, 571
Mariposa del gusano rosado del algodón, atrayente sexual, 894
Mariposa del gusano de seda, atrayente sexual, 893
Markownikoff, orientación en la adición a alquenos y alquinos, 530, 538
Me- abreviatura de metilo, 69
Mecánica cuántica, 72
contribución a la teoría del enlace químico, 72
Mecanismo de eliminación *E*, características, 471
Mecanismo de eliminación *E*1cB, características, 474
Mecanismo de eliminación *E*2, ruptura del enlace carbonodeuterio, 472
características, 472

Mecanismo de eliminación *E2*:
  cinética, 472
  de la eliminación de Hofmann, 496
Mecanismos de reacción, 390
  definición, 237
  formulación, 239-241
  paso determinante de la velocidad, 243
Megahertz, 147
Meisenheimer, transposición de óxidos de amina, 964
Melobiosa, 817
2-Menteno, 480-481
3-Menteno, 480-481
Mentol, 50, 569
  eliminación, 480
Mercaptanos (*ver* Tioles)
Mercurio (II), uso de sus sales en síntesis de nucleósidos, 807
Merrifield, síntesis de péptidos en fase sólida, 847-848
Mescalina, 583
Mesitileno (*ver* 1,3,5-Trimetilbenceno)
Mestranol, 884
Meta-, prefijo, 44, 625
Metacrilato de metilo, 520
  polimerización, 1000
Metales alcalinos, como radicales libres, 906
Metales, reducción *vía* radicales libres, 929-932
Metales de transición:
  como ácidos de Lewis, 562
  acomplejados con porfirinas, 567-568
Metalocenos, 676-678
Metaloporfirinas, 567
Metanal (formaldehído):
  adición de:
    acetileno, 561
    cianuro de hidrógeno, 259
    reactivo de Grignard, 281-283
  ángulos de enlace, 86
  en la clorometilación de compuestos aromáticos, 673
  constantes físicas, 60
  estructuras resonantes, 229
  hidratación, 268
  reacción con:
    bencilamina, 308
    fenol para formar Bakelita, 672, 1002
    síntesis de piridina, 709
  en la reacción de Cannizzaro mixta, 275-277
  en la reacción de Mannich, 308-309
  en reacciones aldólicas, 293
  en reacciones aldólicas mixtas, 293, 295
  usos, 254
Metanamina, 54
  adición a aldehídos, 301
  basicidad, 222, 232
  constantes físicas, 56
  pK_a del ácido conjugado, 210
  preparación a partir de clorometano, 437
  reacción con:
    ácidos carboxílicos, 345
    cloruros de sulfonilo, 375
    nitrohalogenobenceno, 679
    en la reacción de Mannich, 309
Metano, 2
  ángulos de enlace, 85
  cloración, 423, 917
    calor de reacción, 89
  constantes físicas, 33
  energía de enlace, 89-90
  enlace covalente, 8
  estructura tridimensional, 79-81
  en el gas natural, 31
  propiedades de simetría, 122-123
  teoría VSEPR, 86
Metanoato de etilo (formiato de etilo), 364
  reacción con reactivos de Grignard, 355
Metanoato de metilo, constantes físicas, 65
Metanoatos (formiatos), reacción con reactivos organometálicos, 355
Metanofosfonato de dietilo, 443
2-Metanoil-2-feniletanoato de etilo, 364
Metanol, 47
  constantes físicas, 49
  como disolvente de reacción, 409
  espectro de RMN, 150
  estructura electrónica, 10, 11
  inserción de monóxido de carbono, 566
  reacción con:
    aldehídos y cetonas, 263
    aldosas, 781
    anhídridos, 335
    sales de ácidos carboxílicos, 333
  triyoduro de fósforo, 421
Metanol-^{18}O, 333
Metanolisis, estereoquímica del mecanismo S_N1, 397
Metanotiol, 51, 434
  reacción con halogenuros de acilo, 343
m-Metilacetofenona, oxidación de cadenas laterales, 690
Metilación de grupos hidroxilo de sacáridos, 783
Metilamina (*ver* Metanamina)
N-Metilanilina, como base en reacciones aldólicas, 293
o-Metilanilina, 682
  uso en síntesis, 688
p-Metilanilina, 682
  diazoación, 682
Metilbenceno (*ver* Tolueno)
N-Metilbencilamina, 308
o-Metilbencilamina, 307
p-Metilbenzaldehído, 275
o-Metilbenzamida, 306
o-Metilbenzonitrilo, 682
  hidrólisis, 306, 340
  reducción, 307
7-Metilbiciclo [2.2.1] heptano, 118
5-Metilbiciclo [2.2.1]-2-hexeno, transposición sigmatrópica, 965
2-Metil-1,3-butadieno (isopreno), 561
  adición de cloruro de hidrógeno, 593
2-Metilbutanal, 941
2-Metilbutano, constantes físicas, 33
(*S*)-2-Metil-1,2-butanodiol, estereoquímica, deshidratación y transposición, 943
2-Metil-1,2-butanodiol, transposición, 941
3-Metilbutanoil azida, transposición, 950
2-Metil-2-butanol, 425
  deshidratación, 490
  preparación *vía* halogenuro de organomagnesio, 281
3-Metil-2-butanol, 282
3-Metil-2-butanona, 58, 265
3-Metilbutanonitrilo, 459
2-Metil-1-buteno, 425, 427, 484, 496
  reacción con diborano, 547
2-Metil-2-buteno, 425, 427, 484-496
  reacción con diborano, 548
4-Metilbutirolactama, 345
2-Metilciclohexanamina, 955
Metilciclohexano, 38
Metilciclohexano, equilibrio entre conformaciones silla, 114
  constantes físicas, 33
  interacciones no debidas a enlace en posiciones axiales, 114
2-Metil-1,3-ciclohexanodiona, ruptura, 368
2-Metilciclohexanona, alquilación, 448
1-Metilciclohexeno:
  adición de halogenuros de hidrógeno, 530
  hidroboración, 955
3-Metil-2-ciclohexenona, reacción con organocupratos, 591
Metilciclopentano, constantes físicas, 3
1-Metilciclopentanol, 544
3-Metilciclopentanol, 47
3-Metilciclopenteno, 41
1-Metilciclopenteno, oximercuriación-reducción, 544
2-Metil-2,5-decanodiol, 355
(*E*)-1-Metil-1,2-difenilpropeno, 476
(*Z*)-1-Metil-1,2-difenilpropeno, 476
N-Metildodecanamida, reducción, 352
N-Metildodecanamina, 352
Metilenciclohexano, 300, 560
Metilendietilsulfurano, 299
Metileno, carbeno, 552
  formación, 552
  singlete, 1023
  triplete, 1023
Metilentrifenilfosforano, 299
N-Metiletanamina, preparación a partir de isocianato, 442
4-(1-Metiletil) heptano, 38
3-Metil-3-fenilbutanal, descarbonilación y transposición, 960
o-Metilfenol, 687
  acetilación, 670
2-Metilheptanodioato de dietilo, ciclación, 363
6-Metil-1,3,5-heptatrieno, 42
5-Metil-3-hepteno, 41
3-Metil-6-hepten-2-ona, síntesis, 753-755
2-Metilhexano, 36
3-Metil-2-hexeno, isómeros (*Z*) y (*E*), 101
Metil-litio, reacción con ésteres, 355
Metilmalonato de dietilo, 444
N-Metilmetanamina (dimetilamina), 54
  adición a cetonas, 302
  constantes físicas, 56
  fuerza básica, 223
  preparación, 437
    reacción con:
      cloruro de hidrógeno, 54
      halogenuros de acilo, 346
3-Metil-1-(metiltio) butano, 53
6-Metil-2-metoxianilina, oxidación, 693
6-Metil-2-metoxi-1,4-benzoquinona, 693
N-Metil-*p*-nitroanilina, 679
3-Metil-2-oxabutano, 52
2-Metil-3-oxapentano, 417
2-Metiloxirano, 536
  producción, 536, 550
3-Metil-2-oxobutanodioato de dietilo, 364
2-Metilpentano, 37
  constantes físicas, 33
3-Metilpentano, 37
  constantes físicas, 33
3-Metil-2,4-pentanodiona, 445
4-Metil-2-pentanol, deshidratación, 491
2-Metil-2-pentenal, 294
2-Metil-2-penteno, 41
  ozonólisis, 559
4-Metil-3-penten-2-ona, reacción con organocuprato, 592
4-Metil-1-pentino, 45
4-Metilpiridina:
  acidez del grupo metilo, 712
  reacción aldólica con aldehídos, 712
2-Metilpropanal, 59
  formación a partir de propeno, 565
  reacción aldólica mixta, 294
2-Metilpropanamida, 346
2-Metilpropano (isobutano), 555
  constantes físicas, 33
2-Metilpropanoato de etilo, 361, 365
  condensación de Claisen, 363
  en la reacción de Claisen mixta, 365
2-Metil-1-propanol:
  constantes físicas, 49
  uso en síntesis, 459
2-Metil-2-propanol (alcohol *terc*-butílico), 48, 530
  en la alquilación del benceno, 666

letil-2-propanol:
nstantes físicas, 49
rmación a partir del halogenuro por hidrólisis, 391
reparación industrial por hidratación del isobutileno, 542
reacción con:
bromuro de hidrógeno, 420
halogenuros de acilo y anhídridos, 335
Metilpropeno, 414, 497
adición de cloruro de hidrógeno, 526, 538
alquilación del benceno, 666
alquilación con 2-metilpropano, 555
constantes físicas, 40
dimerización, 554
hidratación, 530, 542
polimerización catiónica, 994
2-Metilpropenoato de metilo, polimerización, 1000
4-Metilpropilbenceno, 43
N-Metil-*p*-toluensulfonamida, 373
Metiluro de dietilsulfonio, 300
Metiluro de trifenilfosfonio, 300
Metiluro de trimetilamonio, 300
1-Metil-1-Yodociclohexano, 530
5-Metil-5-Yodo-1-hexino, 57
L-Metionina:
agente metilante biológico, 435-436
PK_a, 829
reacción con ATP para dar ion sulfonio, 435-436
ruptura del grupo carboxiamido con bromuro de cianógeno, 837
solubilidad en agua, 823
p-Metoxianilina, 950
Metoxibenceno (anisol):
acilación, 668
a partir de bencino, 685
constantes físicas, 427
estructuras de resonancia, 229
a partir del fenol, 428
nitración, 654
Metoxibenceno-d, protonación, 649, 650
4-Metoxibenzaldehído:
adición de HCN, 260
reducción con diborano, 353
p-Metoxibenzoato de etilo, reacción con hidrazina, 950
p-Metoxibenzoil azida, transposición, 950
p-Metoxibenzoil hidrazida, reacción con ácido nitroso, 950
cis-3,4-Metoxicarbonilciclobuteno, 971
trans-4,5-Metoxicarbonilciclohexeno, 598
Metóxido sódico, reacción con ésteres sulfónicos, 427
4-Metoxi-2-nitroacetanilida, 339
4-Metoxi-2-nitroanilina, 340
m-Metoxinitrobenceno, 653
o-Metoxinitrobenceno, 653
p-Metoxinitrobenceno, 653
2-Metoxipropano, 52
Mezcla racémica, 124
resolución con ácidos carboxílicos, 348
Micela de jabón, 342
Michael, adición de, 588-589, 942
Migración de grupos, migración 1, 2, 938
Mioglobina
estructura porfirínica, 567
proteína globular, 852-854
Mirceno, 569
Miriápodo, secreción de defensa del, 262
Möbius-Hückel, análisis de la simetría orbital:
aplicación a:
migración sigmatrópica de hidrógeno, 978
reacción de Diels-Alder, 977
reacciones fotoquímicas, 1029
reacciones pericíclicas, 974-978
Modelos moleculares, 95-96, 103
Mohr y la estructura no planar del ciclohexano, 109
Moléculas:
en estado excitado, 1016
en estado fundamental, 1016
estado singlete, 1016
estado triplete, 1016
fotoemisión, conversión interna, 1016
Moléculas quirales, 123
(*ver también* Enantiómeros)
Molozónido, 558
Momento dipolar, 18
Momento magnético de los núcleos, 144
Momentos dipolares de los isómeros *cis* y *trans*, 97
Monofosfato de adenosina (AMP), 808
Monofosfato cíclico de adenosina, 3',5' (AMP cíclico), 808
Monómeros, 985
Monómeros de vinilo, 987
Monosacáridos, 767, 769
ciclación de hemiacetales, 773
correlación de configuración, 783-787
degradación de Wohl, 784
determinación del tamaño del anillo, 779-783
Fischer-Kiliani, homologación de, 783
metilación de grupos hidróxilo, 783
nomenclatura, 767
oxidación, 777-779
reacciones, 773
Monoterpenos, 569
Monóxido de carbono:
adición con hidrógeno a alquenos, 565
a partir de la descarbonilación fotolítica de cetonas, 1021
en la formilación de compuestos aromáticos, 674
inserción mediante catálisis de metales de transición, 565
como ligando de metales de transición, 563
como ligando en porfirinas, 568
reacción con:
hidrógeno, 567
alquilboranos, 955-957
transposiciones de aductos trialquilborano, 547
Morfina, 428
Morfolina, en la formación de enaminas, 450
Mosca común, atrayente sexual, 894
Mucina, 771
Muestra levorrotatoria, 123
Muscalure, 894
Mutarrotación, 774

NAD (*ver* Dinucleótido de edenina y nicotinamida)
NADH (*ver* Dinucleótido de adenina y dihidronicotinamida)
Naftaceno, 702
Naftaleno, 31, 631, 696
acilación, 698
bromación, 698
electrorreducción, 1042
energía de estabilización por resonancia, 628, 696, 698
energía de triplete, 1018
fosforescencia, 1018
intermedios en la sustitución electrófila, 697
nitración, 697
orientación en la sustitución, 700
oxidación, 699
reducción de Birch con sodio, 932
sustitución electrófila, 696
sulfonación, 698
1-(2-Naftil)-1-buteno, 493
β-Naftilamina, 703
Naftoquinomas en la vitamina K, 694
NCA (*ver N*-Carboxianhídrico)
Neomentol, eliminación, 480
Neopentano (*ver también* 2,2-Dimetilpropano), 30
Nerol, 574
Niacina (vitamina B), 704
precursor del NAD, 857
Nicotina, 523
Nicotinamida:
deshidratación, 508
reacción con hipobromito sódico, 948
Nicotinonitrilo, 508
Ninhidrina, reacción con aminoácidos, 833
Níquel, 557
Níquel-porfirina, complejos, 568
Níquel Raney, como catalizador de hidrogenación, 838
Nitración:
de compuestos aromáticos, 635, 652-656
ion nitronio como intermedio, 654
de fenol, 639-640
de ferroceno, 676
de halogenobencenos, 644
de tolueno, 647
Nitrato cérico amónico, como oxidante, 506
Nitratos, 384
Nitreno, intermedio de reacción, 949
Nitrilos:
adición de reactivos de Grignard, 307
como dienófilos, 709
hidratación a amidas e hidrólisis a ácidos carboxílicos, 306, 340
hidrogenación, 451
hidrólisis, 451
nomenclatura, 64, 68
preparación por deshidratación de amidas, 508-509
reducción con hidruros, 307
Nitrito de pentilo, uso en la formación de iones diazonio, 685
Nitrito sódico, 439
en la diazoación de anilinas, 681
m-Nitroanilina, diazoación, 681
Nitrobenceno, 635, 637, 653
bromación, 689
cloración, 641
electrorreducción, 1040
nitración:
distribución isomérica, 648
velocidad relativa, 642
reducción a anilina, 655
p-Nitrobenzaldehído, 275
m-Nitrobenzoato de metilo, 338
p-Nitroclorobenceno, sustitución nucleófila, 679
Nitrocompuestos:
m-Nitrofenol, 639, 654-681
o-Nitrofenol, 639, 654
p-Nitrofenol, 639, 654
clorometilación, 673
2-Nitro-1-fenileteno, 299
2-Nitrofurano, nitración, 714
Nitrógeno:
como grupo saliente del diazometano, 432
a partir de sales de diazonio, 438
Nitroglicerina, 384
Nitrometano, 19
reacción aldólica mixta, 299
α-Nitronaftaleno, 697
β-Nitronaftaleno, 697
3-Nitropiridina, 711
N-Nitrosoaminas, a partir de aminas secundarias, 439
N-Nitrosodimetilamina, 703
Nitrosodisulfonato potásico, en la preparación de quinonas, 692
N-Nitrosopirrolidina, 439
m-Nitrotolueno, 647, 653-655
o-Nitrotolueno, 647, 653-655
reducción, 688

p-Nitrotolueno, 647, 653-655
bromación, 656
oxidación del grupo metilo, 691
Nonadecano, 35
Nonanal, 507
Nonano, 35, 453
constantes físicas, 33
5-Nonanol, 356
γ-Nonanolactona, 355
1-Noneno, constantes físicas, 40
1-Nonino, 503
constantes físicas, 46
2-Nonino, isomerización, 503
Nomenclatura IUPAC (*ver también* Alcanos, aldehídos, nomenclatura), 34
prioridad de grupos funcionales, 65
resumen, 68
sistema de prioridad de grupos para alquenos y enantiómeros, 99-102, 124-125
Norbornano, estructura, 118
Norborneno, 120
fotoquímica, 1047
Norcarano (*ver* Biciclo 4.1.0 heptano)
Noretinodrel, 884
Norentindrona, 884
Norrish y rupturas protolíticas, 1021
Novocaína, 727
Nucleofilia:
correlación con la basicidad, 400-402
Nucleófilos (*ver* Reactivos nucleófilos)
Nucleósidos, 767, 792, 805-807, 858
estructura, 805-806
fosfatos, 808
grupos protectores de grupos hidroxilo, 806
hidrólisis con ácido diluido, 806-807
síntesis, 806-807
Nucleótidos, 805, 808-809, 858
acidez, 808
Número cuántico de spin, 75
Número de coordinación de los átomos, 7
Número de onda (*ver también* Espectroscopía infrarroja), 171
Números cuánticos, 72, 73-74
Nylon 6, 992, 1006
Nylon 66, 345, 1006
Nylons, 345, 987
características, 1006
cristalinidad, 1007
propiedades físicas, 987

Ocimeno, 570
Octacarbonil dicobalto, 565
Octadecano, 35
Octadecanoato de butilo, 351
1-Octadecanol, 351
acetilación y pirólisis, 499
1-Octadeceno, 499
(*Z*)-9-Octadecenoato de metilo, en síntesis de prostaglandinas, 887-889
Octadecilamina, 441
Octanal, 506
Octano, 35, 453, 455
constantes físicas, 33
1-Octanol, deshidrogenación, 884
ópticamente activo, 316
resolución del racémico, 348
(*R*)-2-Octanol, 349
reacción con cloruro de tionilo, 421
2-Octanona, 507
fragmentación, 512
4-Octanona, 543
Octanonitrilo, 452
E,Z,E-2,4,6-Octatrieno, transposición electrocíclica, 971
1-Octeno, 493
constantes físicas, 40
reacción con peróxido de hidrógeno, 550
2-Octeno, 491
3-Octeno, 491
1-Octino, 503
constantes físicas, 46
2-Octino, 503
4-Octino, hidratación, 543
Olah y medios superácidos para RMN, 946
Oleato de metilo (*ver* (*Z*)-9-Octadecenoato de metilo)
Oleato sódico, 341
Olefinas (*ver* Alquenos), 39
Oligosacáridos, 767, 795-799
síntesis, 799
Oppenauer, oxidación de alcoholes de, 277
Orbitales (*ver también* Orbitales Atómicos y O. Moleculares), 73
degenerados, 632
Orbitales atómicos, 72, 73
combinación lineal, 77-78
disposición espacial, 73-76
energía, 73-74
números cuánticos, 73-74
híbrido sp, 83
híbrido sp^2, 81
híbrido sp^3, 79-81
recubrimiento, 78
Orbitales híbridos, 79-84
disposición espacial, 79-83
sp^2, 81
sp^3, 79-81
Orbitales moleculares, 72, 76-79
antienlazantes, 77, 1015
asignación electrónica, 77
del benceno, 226
del clorometano, 84
combinación lineal de orbitales atómicos, 77-78
de *N,N*-dimetilmetanamina, 84
de enlaces π, 79, 1015
de enlaces σ, 78, 1015
enlazantes, 77
del eteno, 81
del etino, 83
del hidrógeno, 78
del metano, 79-80
de sistemas conjugados, 603
no enlazantes, 1014
simetría, 79
Orientación de la colisión, 242
Orientadores a *meta* en la sustitución electrófila cromática, 641
Orientadores a *orto-para* en la sustitución aromática electrófila, 639
Orlón, 1008
Orto, prefijo, 43, 625
Osazonas de sacáridos, formación, 785
Osmoceno, 677
Oxaciclohexano, 52
3-Oxaciclohexano, adición de alcoholes, 546
2-Oxaciclopentanona, 333
Oxaciclopentano, constantes físicas, 53
Oxaciclopropano (*ver también* Oxirano)
constantes físicas, 53
Oxafosfetano, 300
3-Oxahexano, 52
Oxalatos en reacciones de Claisen mixtas, 364
Oxaloacetato, 366, 390
en el ciclo de Krebs, con acetil coenzima A, 816
Oxalosuccinato, 816
Oxicloruro de fósforo:
reacción con:
alcoholes, 375
dimetilformamida, 674
Oxidación, 23
de alcanos a hidroperóxidos de alquilo, 927
de aldehídos a ácidos carboxílicos con oxígeno, 927
de alquilboranos, 547-548
autooxidación, 928
Oxidación:
de ferroceno, 676
de glicoles, 507
en presencia de oxígeno, 907
Oxidación con peryodato, 598
oxidación de azúcares, 778-779
oxidación de fenoles, 692
Oxido de aluminio:
como agente deshidratante, 509
como catalizador de la deshidratación, 491
Oxido de *N,N*-dimetilbencilamina, transposición, 964
Oxido de *N,N*-dimetil-2-butanamina, pirólisis, 500
Oxido de 1,2-dimetilciclohexeno, 550
Oxido de *N,N*-dimetilciclohexilmetanamina, 500
Oxido de *N,N*-dimetilmetanamina, momento dipolar, 234
Oxido de estireno, 452
Oxido de etileno (*ver* Oxirano)
Oxido de mesitilo, 318
Oxido de piridina, momento dipolar, 234
Oxido de plata, uso con sales de amonio cuaternario, 498
Oxido de propileno (*ver* 2-Metiloxirano)
Oxido de torio, como catalizador de deshidratación, 491
Oxido de trietilamina, reducción, 443
Oxido de trifenilfosfina, 300
como producto estable, 442
Oxido de trimetilamina, 19, 440
Oxidos de amina, 441
pirólisis a alquenos, 500
transposición, 964
Oxidos de fosfina, 443
Oxidos metálicos, como catalizadores para la deshidrogenación, 501
Oxígeno:
adición a alquenos, 549
como agente oxidante, 52
en la combustión, 237
producción en la fotosíntesis, 810
como radical libre, 906
reacción con:
alquenos catalizada por cloruro de paladio, 566-567
radicales libres, 907
Oxígeno-18, marcaje en:
la hidratación de aldehídos, 270
la hidrólisis de ésteres, 334
Oxígeno singlete:
adición a dienos, 1026
papel en reacciones biológicas, 1026
con proteínas y ácidos nucleicos, 1026
Oximas, 305
como intermedios en síntesis de aminoácidos, 832
Oximercuriación-reducción de alquenos, 543, 545
Oxirano, 52
formación a partir de 2-cloroetanol, 417, 536
formación a partir de eteno, 52, 561
hidratación para formar glicoles, 550
estereoquímica, 550
preparación a partir de alquenos, 549-550
reacción con:
aminas, 438
amoniaco, 437
reacción con:
hidruro de aluminio y litio, 455
reactivos organometálicos, 452
Oxitocina:
síntesis, 846
elucidación de la estructura, 838-839
3-Oxobutanoato de etilo (acetoacetato de etilo), 360, 444
carbanión enolato, reacción con:
ion etóxido, 445

3-Oxobutanoato de etilo:
halogenoalcanos, 445
dialquilación cíclica, 446
enolización, 287
hidrólisis y descarboxilación, 446
pK_a, 444
3-Oxobutanoato de isobutilo, 362
2-Oxoetanoato de butilo, 508
8-Oxononanoato de metilo, reacción de Wittig, 897
4-Oxopentanal, 59
3-Oxopentanoato de etilo, 365
1-Oxo-1,2,3,4-tetrahidrofenantreno, 696
3-Oxo-2,2,4-trimetilpentanoato de etilo, 363
Ozónidos:
formación, 558
ruptura, 558
Ozono:
adición a alquenos, 558-560
concentración en el aire, 424
Ozonólisis de alquenos, 558-560

Paal-Knorr, reacciones de, en síntesis de heterociclos, 707
Paladio, 556-557
como catalizador:
de deshidrogenación, 501-502
de hidrogenación, 21
Palmitato de miricilo, en la cera de abeja, 870
Palmitato potásico, 341
Paneth y la evidencia de los radicales libres, 97
Par iónico, 420
Para, prefijo, 44, 625
Paraciclofanos, quiralidad y rotación restringida, 138
Parafinas, 32
Paraformaldehído, 268
Paration, 376
Participación de grupo vecino:
en la solvólisis del brosilato de exo-2-norbornilo, 957
en la sustitución nucleófila, 417
Pasteur y la primera resolución de una mezcla racémica, 128
Pauli, principio de exclusión de, 75
Pauling y la estructura α-helicoidal de las proteínas, 848
Pauling, representación de orbitales híbridos, 79
Pectinas, 803-805
Pectinas de cítricos, 804
Penicilina V, 347
Penta-*O*-acetil-β-D-glucopiranosa, 792
Pentacarbonil hierro, 563
Pentacarbonilmetilmanganeso, 563
Pentaciclo[4.2.0.0.^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octano, 121
Pentacloruro de fósforo, 328
reacción con ácidos sulfónicos, 373
Pentadecano, 35
1,1,3,3,3-Pentadeuteriopropeno, 473
1,4-Pentadieno, 42, 498
Pentaeritritol, 316
Tetranitrato, 316, 384
Pentafluoruro de antimonio, 957
Pentametilbenceno, constantes físicas, 44
2,4,4,6,6-Pentametil-2-hepteno, 554
Pentano, 30, 34
constantes físicas, 33
1,5-Pentanodiamina, 56
Pentanodinitrilo, 451
2,4-Pentanodiona, 58, 365
alquilación, 445
enolización, 287
estructuras tautómeras, 230
pK_a, 444
reacción con acrilonitrilo, 589
1-Pentanol:
constantes físicas, 49
preparación *vía* halogenuro organomagnésico, 282
2-Pentanol, 47
deshidratación, 593
3-Pentanona, 58
constantes físicas, 60
reacción con cianuro sódico y cloruro amónico, 830
Pentanos, isómeros, 34
1,2,3-Pentanotriol, 341
1-Penten-4-ino, 45
3-Penten-1-ino, 45
1-Penteno, 483, 490
constantes físicas, 40
2-Penteno, 490
(*E*)-2-Penteno, 483
constantes físicas, 40
(*Z*)-2-Penteno, 483
constantes físicas, 40
reacción con carbenos, 553
3-Pentenoato de metilo, 350
3-Penten-1-ol, 350
3-Penten-2-ona, reacción con reactivos de Gringnard, 591
1-Pentino:
adición de bromuro de hidrógeno, 541
constantes físicas, 46
síntesis, 454
2-Pentino, constantes físicas, 46
Pentosanos, 707
Pentosas, definición, 787
deshidratación y ciclación, 707
Pentotal sódico, como anestésico, 431
Péptidos, 822
aminoácido C-terminal, 834
determinación, 836
aminoácido N-terminal, 833-834
análisis del grupo terminal, 834-836
como fragmentos de degradación de proteínas, 833
Edman, degradación de, 834-835
enlaces de hidrógeno entre grupos peptídicos, 850
enlaces peptídicos, 832
estructura primaria, 833
formación del enlace peptídico, 844-845
grupos protectores, 842
hidrólisis con ácido fuerte, 833
mecanismo de la formación del enlace peptídico, 862
Merrifield, síntesis de, 846-848
nomenclatura, 834
orientación espacial de la cadena peptídica, 850
de origen no proteínico, 833
reacción con isotiocianato de fenilo, 834
ruptura con:
bromuro de cianógeno, 836
quimotripsina, 837
tripsina, 837
secuencia de aminoácidos, 832
determinación, 834-835, 836-839
síntesis, 347, 840-843
en fase sólida, 846-848
Perácidos (*ver* Peroxiácidos)
Perfumes, producidos por terpenos, 568
Perileno, reacción con cloruro de oxalilo y peróxido de hidrógeno, 1030
Perkin, reacción de, 385
Permanganato potásico:
oxidación de alquenos a dioles, 551
oxidación de cadenas laterales de compuestos aromáticos, 691
oxidación de sulfitos de dialquilo, 372
Peroxiácidos, reacción con animas terciarias, 441
Peroxi-compuestos, producción de radicales libres, 908
Peróxido de apocanforilo, descomposición, 923
Peróxido de benzoílo:
descomposición, 922
generación del radical fenilo, 919
Peróxido de di-*terc*-butilo:
iniciador en reacciones de radicales libres, 959, 960
ruptura, 908
Peróxido de dibenzoílo, ruptura, 908
Peróxido de hidrógeno:
oxidación de:
alquilboranos, 548
aminas terciarias, 441
compuestos organoselénicos, 501
sulfuros, 434
reacción con:
alquenos, 550
cloruro de oxalilo, 1030
Peroxiésteres, descomposición y fragmentación, 922-923
Perutz, análisis por rayos X de la estructura de mioglobina, 853
Peryodato sódico, reacción con glicósidos, 781
Peso molecular, determinación por espectrometría de masas, 141-143
Ph, abreviatura de fenilo, 69
pH, definición, 209
γ-Picolina (*ver* 4-Metilpiridina)
Pinacol (*ver* 2,3-Dimetil-2,3-butanodiol)
Pinacoles:
producidos por dimerización en la reducción de carbonilos, 930
transposición durante la deshidratación, 940-942
Pinacolona (*ver* 3,3-Dimetil-2-butanona)
Pinano, 548
α-Pineno, 569, 574
β-Pineno, hidroboración-acidificación, 548
Piperidina:
como catalizador básico, 589
metilación y eliminación de Hofmann, 498
momento dipolar, 705
Pirano, 780
Pireno, 695
Piridina:
acidez de las cadenas laterales alquílicas, 712
aminación, 712
basicidad, 705
efecto catalítico, 385
electrorreducción, 1043
energía de estabilización por resonancia, 705
estructuras de resonancia, 705
fuentes, 703
momento dipolar, 234, 705
nitración, 711
pK_a del ácido conjugado, 706
reacción con halogenoalcanos, 441
sustitución electrófila, 710-712
orientación, 710
sustitución nucleófila, 711
sulfonación, 711
uso: en la preparación de cloruros de acilo, 335
en la preparación de anhídridos carboxílicos, 330
Piridinas, síntesis, 709
Piridoxal (vitamina B_6), coenzima relacionada con la transaminación, 857
Pirimidinas, en nucleósidos, 805-806
Pirofosfato de farnesilo, 573
Pirofosfato de geranilo, 572-573
Pirofosfato de 2-isopentenilo 572-573
Pirofosfato de 3-isopentenilo:
biosíntesis, 572-573
isomerización, 572-573
marcado con ^{14}C, 571
como precursor de terpenos, 571

Piruvato:
  conversión a etanol y CO_2 a partir de glucosa, 813
  en la glucólisis, 813
  reducción a lactato, 814
Pirrol, 631
  acetilación, 713
  estructuras de resonancia, 706
  fuentes, 714
  pK_a del ácido conjugado, 706
  producción industrial, 707
  sustitución electrófila, 712-713
Pirrolidina, 302, 417
  reacción con ácido nitroso, 439
Pirrolidina, en la formación de enaminas, 450
pK_a, escala de acidez, 209, 214
  valores para aminoácidos, 829
    para compuestos orgánicos (tabla), 211-213
Plano de simetría, 121
  de compuestos *meso*, 128
Plásticos, 985
Plastificante, 989
Plastoquinona, 694
Platino, 556-557
  como catalizador en la hidrogenación, 21
  estereoquímica de sus complejos organometálicos, 562
Plexiglás, 520, 1000
Polarímetro, 123
Polarizabilidad de los átomos voluminosos, 401
Polarización nuclear dinámica inducida químicamente (CIDNP), 917
Polarografía, 1032-1034
Poli (acetato de vinilo), 993
  hidrólisis, 1009
Poli (alcohol vinilo), 1009
Polialquenos, absorción de luz visible por conjugación, 574
Poliamidas, 985, 988
  preparación, 1000
Policarbonatos, 1009
Poli (cloruro de vinilo) (PVC), 542
  características, 998
  propiedades físicas, 987
Polienos, 42
Poliésteres, 987, 1035
  preparación, 1000
Poliestireno, 987
  características, 999
  como soporte polimérico para la síntesis de péptidos en fase sólida, 846
Polietileno, 2, 560
  de alta presión-baja densidad, 998
  de alta presión, características, 998
    producción, 997
  de baja densidad, 991
  de baja presión-baja densidad, 998
  de baja presión, características, 998
  de baja presión, producción, 997
Poliisobuteno, 994
  características, 998
Poliisopreno, 570
E-Poliisopreno, 570
Z-Poliisopreno, 988-990
  síntesis con el catalizador de Zeigler-Natta, 995
Polilla, atractor sexual, 892
Polilla lagarta, atrayente sexual, 893
Polimerización vinílica, 893, 992
Polímeros:
  amorfos, 990
    temperaturas de transición vítrea, 990
  con centros quirales, atácticos, isotácticos y sindiotácticos, 991
  configuraciones, 991
  copolímeros, 985
  cristalinos, 990
Polímeros:
  definición, 985
  elastómeros, 988
  enlace de hidrógeno, 987
  entrecruzados, 986
  estructura, 985-992
  fuerzas de Van der Waals, 987
  fuerzas intramoleculares, 987, 1035
  de hidrocarburos, 987
  de hidrocarburos fluorados (teflón), 1009
  homopolímeros, 985
  interacciones electrostáticas, 987
  lineales, 986
  pesos moleculares de, 989, 993
  plastificantes, 998
  preparación industrial, 991-1003
  preparación con radicales libres, 991
  propiedades físicas, 987-989
    efecto de la estructura del monómero, 987
    ramificados, 986
    teflón, 1009
    termoestables, 998
    termoplásticos, 987-988
    vivos, 994
Poli (metacrilato de metilo), preparación, 1000
Polioles, 47
Polipropileno, 561, 987
  disposiciones espaciales, 990
  influencia de centros quirales, 990
  producción mediante el catalizador de Zeigler-Natta, 998
Polisacáridos, 786, 795-796, 986
  almidón, 799-800
  celulosa, 802-803
  heparina, 804
  liquenano, 804
  pectinas, 803-805
  quitina, 803
Poliuretanos:
  características, 1000
  copolímeros de bloques, 1001
  formación, 994
Porfirinas, geometría de complejos metálicos, 568
Potasa, 341
Potencial eléctrico entre electrodos, 1013, 1032
Potenciales de ionización de compuestos orgánicos, 509
Potenciales de media onda (tabla), 1035
  de compuestos orgánicos, 1034
  de halogenoalcanos, 1037
d,- prefijo abreviado de dextrorrotatorio, 123
l-, prefijo abreviado de levorrotatorio, 123
Prefijo *dl*, símbolo para mezclas racémicas de enantiómeros, 124
Prefijo *Entgegen (E)*, 100
Prefijo *treo*, 477
Prefijo *Zusammen (Z)*, 100
Pregnenolona, 883
Prelog y prioridad en la nomenclatura, 100
Priestley y atmósfera proporcionada por las plantas, 810
Principio de incertidumbre, 73
Prismano, 5, 625
Probabilidad, electrón, 73, 77
Probabilidad electrónica, 77-78
Procarcinógenos, 702
Proceso de inserción, 564
Proceso oxo, 565
Procesos fotoquímicos, 1013, 1016-1017
  absorción de luz, 1019
  aplicación de la simetría orbital, 1029-1030
  cromóforos, 1013
  excitación de un sustrato, 1016
  fosforescencia, 1017
  fotoemisión de energía:
    cruzamiento entre sistemas, 1017
Procesos fotoquímicos:
    fluorescencia, 1016
  fotoexcitación de luz visible y UV, 1013
  fotones, 1014
  fotosensibilización, 1018
  Franck-Condon, principio de, 1016
  promoción de electrones a orbitales no ocupados, 1015-1016
  relajación vibracional, 1017
  rendimiento cuántico, 1014
  transferencia de energía de moléculas excitadas, 1017
  transiciones electrónicas, 1015-1016
Progesterona, 882, 883
Prolina, 823
  efecto en la conformación de proteínas, 852
  pK_a, 829
  reacción con ninhidrina, 833
  solubilidad en agua, 823
1,2-Propadieno, 495
Propanal, 59, 265, 505, 559
  constantes físicas, 60
  en la reacción aldólica, 294
  en la reacción aldólica mixta, 294
  reacción con reactivos de Grignard, 672
Propanamida, reacción con hipobromito sódico, 948
Propanamina, constantes físicas, 56
Propano, 30
  constantes físicas, 33
  en el gas natural, 31
Propanoato de metilo:
  en la condensación de Claisen mixta, 364
  constantes físicas, 65
  espectro de RMN, 152, 154
Propanodinitrilo, alquilación, 445
  pK_a, 444
1,3-Propanodioato de dietilo sustituido, hidrólisis y descarboxilación, 445
1,2-Propanodiol, constantes físicas, 49
1-Propanol, 48
  constantes físicas, 49
  oxidación, 505
  preparación *vía* halogenuro organomagnésico, 281
  reacción con:
    sodio, 426
    sulfato de dietilo, 426
    tribromuro de fósforo, 420
2-Propanol, 47-48, 439, 561
  constantes físicas, 49
  oxidación, 505
  preparación industrial por hidratación industrial del propeno, 542
2-Propanona (acetona), 337, 559
  adición de reactivos de Grignard, 281
  en la condensación de Claisen mixta, 365
  constantes físicas, 60
  electrorreducción, 1039
  enolización, 287
  espectro de IR, 173
  espectro de RMN, 150
  fotólisis, 1020
  halogenación, 289
  hidratación, 270
  momento dipolar, 255
  preparación, 505
  reacción aldólica, 292
  en la reacción aldólica mixta, 294-296
  en la reacción de Mannich, 308-309
  reacciones con:
    alcoholes, 265
    aldosas, 779
  reducción bimolecular, 930
  usos, 254
Propanonitrilo, reacción con reactivos de Grignard, 307
Propanotiol, 270, 433

1,2,3-Propanotriol (glicerol):
como componente en grasas, aceites y otros líquidos, 868
constantes físicas, 49
en la transesterificación, 337
Propelano, 121
Propelentes de aerosoles, 424
Propenal, 295
constantes físicas, 60
estructuras de resonancia, 229
en la reacción de Diels-Alder, 597
Propenamida, en fibras acrílicas, 1008
Propenoato de metilo, 336
reacción con ciclopentadieno, 538
2-Propen-1-ol (alcohol alílico), 48, 561
constantes físicas, 49
Propeno, 11, 31, 284, 417, 439, 473, 487
adición de:
halogenuros de hidrógeno, 529-530
ácido hipohalogenoso, 536
calor de combustión, 249
constantes físicas, 46
formación de 2-bromopropano, 473
hidratación, 542, 561
hidroboración, 956
reacción con:
ácido hipocloroso, 550
monóxido de carbono e hidrógeno, 565
Propenoato de butilo, 336
Propenoato de etilo, como dipolarófilo, 602
Propeonato de etilo, en la reacción de Claisen mixta, 364
Propenonitrilo (acrilonitrilo), 65, 561
adición de Michael, 589
electrorreducción, 1041
estructuras de resonancia, 227
en la formación de fibras acrílicas, 1008
polimerización aniónica, 994
Propiedades de simetría, 122-123
Propilbenceno, 671
constantes físicas, 44
nitración, 688
tiación, 660
Propilenglicol (*ver* 1,2-Propanodiol)
Propilenimina, 703
Propileno (*ver* Propeno)
3-Propil-1-hexeno, 40
Propilhidrazina, 442
Propilure, 894
Propino, adición de bromo, 533
constantes físicas, 46
reacción con nitratos de plata y cobre (I), 454
Propionaldehído (*ver* Propanal)
Propóxido sódico, 426
Prostaglandinas, 884-889
acciones fisiológicas, 885
estructuras, 885-886
inhibición con aspirina, 885
fuentes, 884-885
PGA, 887
PGE y PGF, 885
síntesis asimétrica, 886
Proteína portadora de acilos (ACP), en la biosíntesis de ácidos grasos, 871-872
Proteínas, 323, 822, 848-864, 985
actividad enzimática de algunas, 854-857
α-aminoácidos, 822
biosíntesis dirigida por ADN, 862-863
conformación:
atracciones de Van der Waals, 848
enlaces de hidrógeno, 848, 850-852
influencia del disolvente, 848
respulsiones estéricas, 848, 850
conformación de hélice-α, 848-851
conformación de lámina plegada-β, 852-854, 1004
degradación a péptidos, 832
desnaturalización, 854
Proteínas:
elucidación de la estructura, uso de rayos X, 848-852
enlaces disulfuro, efecto en la estructura, 852
estructura:
cuaternaria, 848
primaria, 848
secundaria, 848, 849-850
terciaria, 848
fibras, lana, 1004
globulares, 852-854
grupos prostéticos, 848
longitudes de enlace en los grupos peptídicos, 848
secuencia de aminoácidos, 848
Protoporfirinas, 568
Protovitaminas, 575
Pseudoyonona, 295
Psi, solución de la ecuación de onda, 73
Psilocibina, 704
Punto isoeléctrico de α-aminoácidos, 829
Purinas, en nucleósidos, 805-806
Putrescina (*ver* 1,4-Butanodiamina)
PVC (*ver* Poli [cloruro de vinilo])

Queratina, 1004
Quiana, 1007
Química orgánica:
definición y ámbito, 2
historia de sus inicios, 3-7
Quimioluminiscencia, 1030-1032
en los organismos vivos, 1031
Quimiotripsina:
centro activo, 856
en la hidrólisis de péptidos, mecanismo, 856-857
participación de la histidina, 856
participación de la serina, 856
ruptura específica de péptidos, 837
Quinoleína, 50
Quinoleínas, síntesis, 709
o-Quinona, como dieno en la reacción de Diels-Alder, 601
Quinona-Hidroquinona, sistema redox, 693
Quinonas, 692
por electrooxidación, 1046
Quitina, 771
aminopolisacárido, 803

R- prefijo que designa la configuración absoluta, 124-126
R- símbolo para el grupo alquilo, 69
Racemización:
de compuestos carbonílicos *vía* aniones enolato, 290
mediante el mecanismo S_N1, 397
en la sustitución, 394
Radiación electromagnética:
absorción, 168-170, 1013-1014
energía, 1032
Radical-anión arilo, 910
Radical hidroxilo, 909
Radical libre alilo, estructuras de resonancia, 227
Radical trifenilmetilo, 907
Radicales alcóxilo, 927
Radicales carboxilo, 910
Radicales libres:
adición mediante, 925-926
de bromuro de hidrógeno a alquenos, 925
regioespecificidad, 925
persistentes, 911
reacciones en cadena:
iniciación, 908
propagación, 909
terminación, 909
reactividad relativa de halógenos, 911
reducciones mediante metales, 929-932
Radicales libres:
de alquinos, 929
aniones radicales como intermedios en:
dimerización, 930
protonación, 930
sustitución:
desproporción, 920
fenilación aromática, 919
halogenación de alcanos, 917
de halógenos por sales de arenodiazonio, 921
de halogenuros de hidrógeno, 918
velocidades relativas de abstracción de hidrógeno de los alcanos, 911
Radicales libres del carbono:
estructura, 241
como intermedios de reacción de vida corta, 241
Radio de Van der Waals, 87
Radiofrecuencia, en espectroscopía de RMN, 145
Rafinosa, 798-799
Rayón, viscosa, 1005
Reacción aciloínica, 931
Reacción andólica, 291-296, 590
catalizada por enzimas, 295
entre compuestos carbonílicos diferentes, 293
mecanismo, 292
de bromuro de hidrógeno a bromoalquenos, 538, 540
estereoespecificidad, 925
polimerización vinílica, 925
de tioles a alquenos, 926
bromo ponteados, 926
definición, 906
detección de efectos jaula, 923
espectroscopía de resonancia paramagnética electrónica, 915
estabilizados por resonancia, 912
estéricamente impedidos, retención de la configuración, 923
evidencia experimental, 907
factores estéricos en la reactividad, 911
formación:
por abstracción de un átomo de hidrógeno, 908
por oxidación-reducción electroquímica, 910
en reacciones de oxidación-reducción, 909-911
por ruptura fotolítica:
de cetonas, 908
de halógenos, 908
por ruptura homolítica, 908
por ruptura térmica:
de azocompuestos, 908
de peróxidos, 968
fragmentación, 922-924
como intermedios, 906
en la adición de HBr a alquenos, 909
en transposiciones por grupos arilo, 959, 960
mecanismo de la cloración de alquenos, 422
mecanismo de la polimerización, 992
oxidación, 927
de aldehídos a ácidos carboxílicos, 927
de hidrocarburos por oxígeno, 927
inhibición por antioxidantes, 928-929
en la síntesis de quinolinas, 710
utilización de síntesis, 295-298
Reacción exoérgica, 215
Reacción de desproporción, definición, 275
Reacción de Mannich, 308-309
Reacción en cadena, de radicales libres, 402
Reacción endoérgica, 214-215
Reacción iniciada por bases de una cetona, 217
Reacciones:
electroquímicas, 1013

Reacciones:
endoérgicas, 1013
exoérgicas, 1013
fotoquímicas, 1014
térmicas, 1013
Reacciones ácido-base, 237
para iniciar reacciones orgánicas, 217
Reacciones de adición:
de carbenos a alquenos, curso estereoquímico, 1023-1024
de cloro a alquenos, 41, 239
a compuestos carbonílicos insaturados, 593
definición, 21
de halogenuros de hidrógeno a alquenos, 525, 527
de halogenuros organomagnésicos a aldehídos y cetonas, 281-284
hidrógeno a alquenos *(ver también* hidrogenación de alquenos), 41
de ozono a alquenos, 558-560
Reacciones de adición, 238
mecanismo Ad_E2, 526-527
Reacciones de adición-eliminación, 635-636
de los derivados de los ácidos carboxílicos, 328
Reacciones de alquilación, 418
Reacciones biológicas de transaminación, 303
Reacciones, clases, 20, 21
Reacciones de condensación carbonílica, 291-295
Reacciones de eliminación, 226
cambios configuracionales, 476-478
de cloruro de hidrógeno a partir de dicloroalquenos, 239-240
en competición con reacciones S_N, 413-416, 427-428, 486-489
efecto de los requerimientos espaciales de los grupos, 487
de compuestos β-hidroxicarbonílicos, 293-294
definición, 22, 471
de dihalogenoalcanos, 22-23
deshidrohalogenación, 492-494
efecto de la basicidad, 486-487
efecto del grupo saliente, 476
efecto del nucleófilo, 486-487
efecto de la polaridad del disolvente, 488
efecto de la temperatura, 489
factores estereoelectrónicos, 478
formación del alqueno más sustituido, 483-484
formación del alqueno menos sustituido, 484-486, 496
de halogenalcanos mediante el ion hidróxido, 425
de halogenoalquenos para formar halogenocarbenos, 552
de hidrógeno por catálisis metálica, 501
intermedios carbocatiónicos, 416
mecanismos de reacción, 469-476
(*ver también* mecanismos de eliminación *E*)
orientación, 482-486
pirólisis de ésteres, 498
pirólisis de óxidos de aminas, 500
como reacciones bimoleculares, 416
salida de:
grupos *anti* desde lados opuestos, 476-478, 479-480
grupos *sin* desde el mismo lado, 476
de selenóxidos, curso estereoquímico, 500
Reacciones de eliminación de frolio, 94
Reacciones de oxidación-reducción, coenzimas en sistemas biológicos, 809
Reacciones de polimerización:
adición catiónica de alqueno a alqueno, 554
aniónica vinílica, 994
en cadena, 991
catálisis heterogénea, 995
Reacciones de polimerización:
catiónica vinílica, 994
clasificación, 991
copolimerización, 997
con radicales libres, 925
eslabón, 992
iniciadores, 993
vinílica con radicales libres:
agentes de transferencia de cadena, 993
inhibidores, 993
mecanismo, 993
vinílicas, 925
vinílicas, con catalizador de coordinación, 995
Reacciones de sustitución (*ver también* Sustitución nucleófila, Sustitución electrófila aromática), 238
definición, 22
Reacciones endotérmicas, 87, 215
Reacciones estereoespecíficas, 125
Reacciones exotérmicas, 87, 215
Reacciones fotoquímicas:
bimoleculares, 1019
cicloadición de alquenos, 1025-1026
fotoeliminación, 1022-1023
fotólisis, 1019
ruptura homolítica de enlaces, 1020-1025
fotorreducción de compuestos carbonílicos 1019-1020
procesos primarios, 1019
procesos secundarios, 1019
transposición intramolecular, 1019
unimoleculares, 1019
Reacciones intramoleculares tipo SN, 417-418
Reacciones pericíclicas, 596, 602
análisis de Möbius-Hückel, 974-978
Reacciones redox, 24, 25-26
Reacciones regioespecíficas, definición, 529
Reacciones regioselectivas, 529, 732
Reacciones S_N1 (*ver* Sustitución nucleófila en carbonos saturados)
Reacciones S_N1 (*ver* sustitución nucleófila en carbonos saturados)
Reacciones vinílogas, 587
Reactivos con carbono nucleófilo, 279-285
Reactivos de electrófilos, 525-526
clorotrimetilsilano, 449
definición, 237
ejemplos comunes, 238
Reactivos de Grignard (*ver* Halogenuros organomagnésicos)
Reactivos nucleófilos, 390
apertura de anillos de oxirano, 550
carbaniones enolato, 444-447
definición, 237
ejemplos comunes, 238
hidruro de litio y aluminio, 454-455
ion cianuro, 451-452
Reactivos organomagnésicos, reacción con agua, 281
Redox, procesos biológicos que usan NADH, 277
Reducción (*ver también* Aldehídos, etc., reducción de), 23
de acetato de alquilmercurio, 543-545
de aldehídos y cetonas:
con hidruros metálicos, 271-274
con isopropóxido de aluminio, 276
de alquenos y alquinos por hidrogenación, 556-558
de amidas con hidruro, 352
bimolecular, 931
de Birch, de anillos aromáticos, 694
de cetonas aromáticas, 671
Clemensen, de cetonas aromáticas, 688
de compuestos carbonílicos en sistemas biológicos con NADH, 277
electroquímica:
de aldehídos y cetonas, 1039
Reducción:
de halogenoalcanos, 1037
de nitrocompuestos, 1040
de triple enlace, 1033
de derivados de los ácidos carboxílicos con hidruros, 349-354
fotoquímica, de compuestos carbonílicos, 1019-1020
de grupos carbonilo con metales, 929-931
hidrogenación del benceno, 694
de nitrobencenos, 687, 688, 689
radicalaria, con metales, 929-932
de tioésteres con NADH en biosíntesis, 572-573
Reducción bimolecular:
de compuestos carbonílicos, 930
de ésteres, 931
Reducción electroquímica de:
aldehídos y cetonas, 1039
halogenoalcanos, orden de reactividad, 1037
nitro compuestos, 1040
triples enlaces, 1034
Reducción electroquímica, potenciales de media onda, 1034
Reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley, 276
Reformatsky, reacción de, 284, 451
Reglas para la conservación de la simetría orbital, 602-604
Reimer-Tiemann, reacción de, 674-676
Replicación del ADN, 861
Representaciones de moléculas tridimensionales, 103-104
Repulsión no enlazante, energía, 193
Repulsiones:
no debidas a enlace, 87, 107
de pares electrones, 85
Repulsiones entre pares de electrones, 85
Resinas, 985
epoxi, 1001
de intercambio iónico, 999
Resinas de urea-formaldehído, 1002
Resolución de enantiómeros, 128
de alcoholes usando ácidos carboxílicos, 348
de aminoácidos, 832
Resonancia:
en el benceno, 226
consecuencias, 231-236
efectos, 224-225
efectos en la reactividad, 218
efectos de varios grupos (tabla), 233
hiperconjugación, 235
requerimientos espaciales, 236
Resonancia magnética nuclear (RMN), espectros, 140, 144-168
acoplamiento a larga distancia, 158
acoplamiento no de primer orden, 158
acoplamiento spin-spin, 152, 154
acoplamiento spin-spin carbono-protón, 166
áreas relativas de los picos, 150
boro-11, 144
carbono-13, 144, 165-168
constantes de acoplamiento, 153, 154
correlación entre desplazamiento químico y estructura molecular, 148-150
corriente de anillo en compuestos aromáticos, 634
desacoplamiento de spin, 161
desplazamiento químico, 146-148
desplazamiento químico para núcleos de ^{13}C (tabla), 166-168
en la elucidación de la estructura, 143
flúor-19, 174
fósforo-31, 144
hertz, 147
integración del área de los picos, 150
métodos de transformación de Fourier, 165
nitrógeno-15, 144